

**EXPERIMENTELLE UND KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN
ZUR OPIOIDANTAGONISTISCHEN WIRKSAMKEIT
VON NALOXON BEI HUNDEN NACH MITTELLANGER UND
LANGZEIT-NEUROLEPTANALGESIE MIT FENTANYL/DROPERIDOL
BZW. L-POLAMIVET®/ACETYLPROMAZIN**

MARKUS STEPHAN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für experimentelle Chirurgie
der Technischen Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Günther Blümel
angefertigt unter der Leitung von
Priv.-Doz. Dr. med. vet. Dr. med. habil. Wolf Erhardt

Vorgelegt über die Medizinische Tierklinik
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Lehrstuhl für Innere Krankheiten
des Pferdes und der kleinen Haustiere
sowie für Gerichtliche Tiermedizin
Vorstand: Prof. Dr. med. vet. Wilfried Kraft

Experimentelle und klinische Untersuchungen zur opioidantago-
nistischen Wirksamkeit von Naloxon bei Hunden nach mittellanger und
Langzeit-Neuroleptanalgesie mit Fentanyl/Droperidol bzw.
1-Polamivet^R/Acetylpromazin

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Markus Stephan aus Calw

München 1986

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. H. Zucker

Referent: Prof. Dr. W. Kraft

Korreferent: Prof. Dr. R. Schulz

Tag der Promotion: 25. Juli 1986

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

	Seite
<u>1) Einleitung</u>	1
<u>2) Literaturstudie</u>	3
<u>2.1. Allgemeines</u>	3
2.1.1. Wirkungsmechanismus der Opioide	3
2.1.2. Opioiderge Beeinflussung der Atmung	4
<u>2.2. Fentanyl</u>	5
2.2.1. Chemie und Handelsform	5
2.2.2. Wirkungsmechanismus	5
2.2.3. Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung	6
2.2.4. Toxizität	7
2.2.5. Klinische Anwendung	7
2.2.6. Klinische Wirkungen	7
2.2.7. Einfluß auf das Atmungssystem	9
<u>2.3. Droperidol</u>	11
2.3.1. Chemie und Handelsform	11
2.3.2. Wirkungsmechanismus	11
2.3.3. Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung	12
2.3.4. Toxizität	12
2.3.5. Klinische Anwendung	13
2.3.6. Klinische Wirkungen	13
2.3.7. Einfluß auf das Atmungssystem	13
<u>2.4. Kombination aus Fentanyl und Droperidol</u>	15
2.4.1. Allgemeines	15
2.4.2. Einfluß auf das Atmungssystem	15
<u>2.5. 1-Polamivet^R</u>	16
2.5.1. Chemie und Handelsform	16
2.5.2. Wirkungsmechanismus	16
2.5.3. Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung	16
2.5.4. Toxizität	17
2.5.5. Klinische Anwendung	17
2.5.6. Klinische Wirkungen	18
2.5.7. Einfluß auf das Atmungssystem	18

	Seite
<u>2.6. Acetylpromazin</u>	20
2.6.1. Chemie und Handelsform	20
2.6.2. Wirkungsmechanismus	20
2.6.3. Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung	20
2.6.4. Toxizität	21
2.6.5. Klinische Anwendung	21
2.6.6. Klinische Wirkungen	21
2.6.7. Einfluß auf das Atmungssystem	22
<u>2.7. Atropin</u>	23
2.7.1. Chemie und Handelsform	23
2.7.2. Wirkungsmechanismus	23
2.7.3. Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung	24
2.7.4. Toxizität	24
2.7.5. Klinische Anwendung	24
2.7.6. Klinische Wirkungen	25
2.7.7. Einfluß auf das Atmungssystem	25
<u>2.8. Lachgas</u>	27
2.8.1. Chemie und Handelsform	27
2.8.2. Wirkungsmechanismus	27
2.8.3. Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung	27
2.8.4. Toxizität	27
2.8.5. Klinische Anwendung	28
2.8.6. Klinische Wirkungen	28
2.8.7. Einfluß auf das Atmungssystem	28
<u>2.9. Thiamylal</u>	29
2.9.1. Chemie und Handelsform	29
2.9.2. Wirkungsmechanismus	29
2.9.3. Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung	30
2.9.4. Toxizität	30
2.9.5. Klinische Anwendung	30
2.9.6. Klinische Wirkungen	31
2.9.7. Einfluß auf das Atmungssystem	31
<u>2.10. Naloxon</u>	32
2.10.1. Chemie und Handelsform	32
2.10.2. Wirkungsmechanismus	32
2.10.3. Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung	33
2.10.4. Toxizität	33
2.10.5. Klinische Anwendung	34
2.10.6. Klinische Wirkungen	34
2.10.7. Einfluß auf das Atmungssystem	36

<u>3) Eigene Untersuchungen</u>	Seite
	38
3.1. Zielsetzung	38
3.2. Untersuchungsgut und Methoden	39
3.2.1. Medikamente	40
3.2.2. Einstündige, standardisierte Untersuchung	40
3.2.2.1. Versuchstiere	40
3.2.2.2. Durchführung der Anästhesie	41
3.2.2.3. Antagonisierung	42
3.2.3. Mehrstündige, klinische Untersuchung	43
3.2.3.1. Versuchstiere	43
3.2.3.2. Durchführung der Anästhesie	43
3.2.3.2.1. Anästhesie mit Fentanyl und Droperidol	43
3.2.3.2.2. Anästhesie mit 1- Polamivet ^R und Acetylpromazin	44
3.2.3.3. Antagonisierung	45
3.2.4. Meßparameter	46
3.2.4.1. Herz-Kreislauf-System	46
3.2.4.2. Atmungssystem	46
3.2.4.3. Anästhesiebedingte Veränderungen am Auge	46
3.2.4.4. Relaxation	46
3.2.4.5. Berührungsreflexe	46
3.2.4.6. Dem Willen unterworfenen Reaktionen	47
3.2.5. Meßzeitpunkte	47
3.2.6. Analyse der Blutproben	48
3.2.7. Besonderheiten	48
3.2.8. Zusammenfassung der Meßparameter	49
3.2.9. Statistische Auswertung	50
3.3. Ergebnisse	51
3.3.1. Herz-Kreislauf-System	51
3.3.1.1. Herzfrequenz	51
3.3.1.2. Systolischer Blutdruck	51
3.3.1.3. Diastolischer Blutdruck	52
3.3.2. Atmungssystem	57
3.3.2.1. Atemfrequenz	57
3.3.2.2. Arterieller Sauerstoffpartialdruck	57
3.3.2.3. Venöser Sauerstoffpartialdruck	58
3.3.2.4. Arterieller Kohlendioxidpartialdruck	59
3.3.2.5. Venöser Kohlendioxidpartialdruck	60
3.3.2.6. Arterieller Oxyhämoglobin	61
3.3.2.7. Venöser Oxyhämoglobin	61
3.3.3. Säure-Basen-Haushalt	71
3.3.3.1. Arterieller pH-Wert	71
3.3.3.2. Venöser pH-Wert	72
3.3.3.3. Arterieller aktueller Standard- Bicarbonat	72
3.3.3.4. Venöser aktueller Standard- Bicarbonat	73
3.3.3.5. Arterieller Base Excess	74
3.3.3.6. Venöser Base Excess	74
3.3.4. Hämoglobingehalt	80
3.3.4.1. Arterieller Hämoglobingehalt	80
3.3.4.2. Venöser Hämoglobingehalt	80

	Seite
3.3.5. Anästhesiebedingte Veränderungen am Auge	82
3.3.6. Relaxation	82
3.3.7. Berührungsreflexe	83
3.3.8. Dem Willen unterworfenene Reaktionen	84
3.3.9. Dosierung von Naloxon	86
3.3.10. Besonderheiten	87
<u>4) Diskussion</u>	88
4.1. Herz- Kreislauf- System	88
4.2. Atmungssystem	88
4.3. Säure- Basen- Haushalt	90
4.4. Reflexe und Wachzustand	91
4.5. Opioidempfindlichkeit und Naloxondosierung	94
4.6. Bemerkungen zum Versuchsaufbau	96
4.7. Naloxonanwendung in der tiermedizinischen Anästhesiologie	97
4.8. Ausblicke	98
4.9. Schlußbetrachtungen	99
<u>5) Zusammenfassung</u>	100
<u>6) Summary</u>	102
<u>7) Verzeichnis der wichtigsten Abkürzungen</u>	104
<u>8) Bibliographie</u>	105
<u>Danksagung</u>	
<u>Lebenslauf</u>	

1) Einleitung

Die Neuroleptanalgesie entwickelte sich seit ihrer Einführung durch De Castro und Mundeleer im Jahre 1959 (26) zu einem in der Tiermedizin allgemein anerkannten und weit verbreiteten Anästhesieverfahren.

Die Neuroleptanalgesie ist durch psychische Indifferenz, motorische Ruhe, neurovegetative Dämpfung und Analgesie sowie Weckbarkeit charakterisiert. Sie zeichnet sich durch große therapeutische Breite, geringe Toxizität, Kreislaufstabilität und Schockschutz aus (119,165,183). Diesen Vorzügen steht unter anderem die vielfach beschriebene Atemdepression gegenüber.

Hauptverursacher der unter Umständen lebensbedrohenden Einschränkung der Atemfunktion ist der Opioidanteil in der neuroleptanalgetischen Arzneimittelkombination (1,12,26,27,33,58,100,106,142,153).

Die für die Neuroleptanalgesie in der Tiermedizin wichtigsten Kombinationen eines Neuroleptikums und eines opioiden Analgetikums sind:

Fentanyl/Droperidol (Thalamonal^R, Innovar vet^R)

Fentanyl/Fluanison (Hypnorm^R)

1-Methadon/Acetylpromazin (1-Polamivet^R/Vetranquil^R)

1-Methadon/Propionylpromazin (1-Polamivet^R/Combelen^R)

Nalorphin und Levallorphan sind die bisher in der Tiermedizin üblichen Medikamente zur Antagonisierung einer opioidbedingten Atemdepression. Beide besitzen neben den opioidantagonistischen aber auch opioidagonistische Wirkungen, die ihre Verwendungsmöglichkeit einschränken (46,85,97,117).

In der Humanmedizin wird deshalb seit einigen Jahren die ausschließlich opioidantagonistisch wirkende Substanz Naloxon eingesetzt.

Zahlreiche Untersuchungen beschäftigen sich mit den Eigenschaften und Wirkungen von Naloxon bei der Anwendung am Menschen. Das Interesse liegt bei der Anwendung von Naloxon zur Aufhebung einer opioidbedingten Atemdepression nach dem Einsatz unterschiedlicher Anästhesieverfahren unter der Mitverwendung von Opioiden. Unabhängig von der Art der Naloxonapplikation (einmalige Injektion oder Titration) berichten alle Autoren über eine deutliche opioidantagonistische

Wirkung von Naloxon, die sich in einer Normalisierung atemdepressiver Zustände und einer Steigerung der Vigilanz ausdrückt. Die Untersuchungen zur Naloxondosierung favorisieren die titrierende Applikation von Naloxon im Bereich von 0.001 mg/kg (33,100,102,143). In der Tiermedizin liegen bisher in erster Linie Arbeiten vor, die die Naloxonwirkung unter einer experimentellen Fragestellung untersuchen. Die Herz-Kreislauf-Wirkungen und die Wirkungen von Naloxon auf das Atmungssystem werden beschrieben. Dabei kommen unterschiedlichste Anästhesieformen mit und ohne Opioidbeteiligung zur Anwendung. Naloxon wird in diesen Publikationen ausschließlich in Form einer einmaligen Injektion appliziert.

In der Literatur sind keine Untersuchungen beschrieben, die sich ausgehend von Neuroleptanalgesieformen, wie sie in der tiermedizinischen Anästhesiologie üblich sind, mit der Einsatzmöglichkeit von Naloxon unter klinischen Aspekten beschäftigen. Die Naloxonwirkung wird in den meisten Arbeiten maximal 60 Minuten verfolgt. Die Reflexerregbarkeit und der Wach-/Schlafzustand werden in keiner Untersuchung berücksichtigt. Eine Studie zur Naloxondosierung für den Hund nach mittellanger und Langzeit- Anästhesie ist nicht beschrieben.

Die vorliegende Arbeit soll die Wirksamkeit von Naloxon auf Atmung, Herz und Kreislauf, Reflexsituation und den Wach-/Schlafzustand nach mittellanger und Langzeit- Neuroleptanalgesie mit den Kombinationen Fentanyl/Droperidol bzw. 1-Polamivet^R/Acetylpromazin mit und ohne Begleitmedikation von Atropin, Thiamylal und Lachgas untersuchen. Alle Parameter sind bis 4 Stunden nach der Naloxongabe zu erfassen. Es soll die Gabe von Naloxon in Titrationsstufen erprobt und eine Dosisempfehlung für die Antagonisierung einer opioidbedingten Atemdepression für den Hund erarbeitet werden.

2) Literaturstudie

2.1. Allgemeines

2.1.1. Wirkungsmechanismus der Opiode

Die Wirkungsmechanismen von Opioidagonisten und -antagonisten können mit dem von der Arbeitsgruppe um Martin und Gilbert entwickelten Rezeptorenmodell beschrieben werden (67,120).

Für Opiode, das sind alle exogenen und endogenen Substanzen mit opiatähnlicher Wirkung (158), existieren demnach im Organismus mindestens 4 verschiedene Rezeptortypen: μ , κ , δ und ϵ . Die individuellen Eigenschaften der Opiode sind von der Affinität zu den Rezeptoren, der Bindungsintensität, der kompetitiven bzw. verdrängenden Potenz und der "intrinsic"-Aktivität (der Fähigkeit, an einem Rezeptortypen die für diesen spezifische Wirkung auszulösen) abhängig (59).

Der Rezeptortyp μ vermittelt supraspinale Analgesie, Atemdepression, Euphorie, Hypothermie, Bradycardie, Miosis und physische Abhängigkeit (59). Der Rezeptortyp κ ist für spinale Analgesie und Sedation verantwortlich. Der Rezeptortyp δ vermittelt Dysphorie, Halluzination, respiratorische und vasomotorische Stimulation.

ϵ -Rezeptoren beeinflussen die Nozizeption auf supraspinaler Ebene. Darüber hinaus beeinflusst das Opioidsystem eine Vielzahl weiterer Vorgänge im Organismus. Eine lückenlose Zuordnung von beobachteten Wirkungen und bekannten Rezeptortypen ist bisher nicht möglich. μ -, κ - und δ -Rezeptortypen befinden sich in praktisch allen Strukturen des Zentralnervensystems. In den peripheren Organen scheint spezieunterschiedlich eine selektive Verteilung der Opioidrezeptoren vorzuliegen.

Die an den Opioidrezeptoren wirkenden Substanzen können als Agonisten, Agonist-Antagonisten oder Antagonisten charakterisiert werden.

Opioidagonisten sind alle exogenen oder endogenen Liganden, die zu einer Interaktion mit spezifischen Opioidrezeptoren befähigt sind, diese aktivieren und eine spezifische biologische Antwort der Zelle

hervorrufen. Opioidantagonisten sind Substanzen, die mit den spezifischen Opioidrezeptoren interagieren, durch die aber eine opioidspezifische Zellantwort unterbunden oder aufgehoben wird. Agonist-Antagonisten besitzen an bestimmten Rezeptortypen agonistische, gleichzeitig an anderen Opioidrezeptortypen antagonistische Eigenschaften (149).

2.1.2. Opioiderge Beeinflussung der Atmung

Verschiedene Autoren beschäftigen sich mit der opioidergen Modulation der Atmungsfunktion. Demnach beeinflussen endogene Opioide, die Endorphine, die Atmung im Normalzustand nicht (29,49).

Exogene Opioide, das sind Opioide, die dem Organismus von außen zugeführt werden, können das Atmungssystem beeinträchtigen.

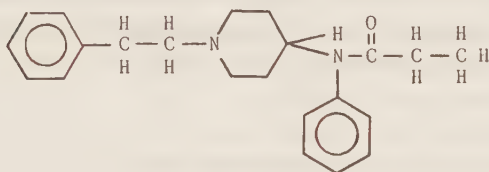
Freye et al. (58) können bei Hunden nach Fentanylgabe eine Depression des Atmungssystems nachweisen und diese durch die Gabe von Opioidantagonisten aufheben.

Ähnliche Ergebnisse erzielt Chernick (29) bei Versuchen mit neugeborenen Kaninchen. Die Verabreichung eines Opioidantagonisten (Naloxon) an das Muttertier kurz vor der Geburt kann ebenso wie die Verabreichung unmittelbar nach der Geburt an das Neugeborene selbst die apnoische Phase im Anschluß an die Geburt verkürzen. Die Beeinflußbarkeit des Atmungssystems des Neugeborenen durch Opioidantagonisten verliert sich innerhalb von 2 Wochen post partum. Ehrenreich (41) berichtet ergänzend hierzu über die Atemfrequenzzunahme in der unmittelbar postpartalen Zeit bei Rindern, denen ein Opioidantagonist verabreicht wurde. Unter Berücksichtigung der opioidbedingten peripartalen Analgesie kommen Schulz und Ehrenreich (158) zu dem Schluß, daß die Opioide im Zusammenhang mit der Geburt für eine befristete Zeit bei Mutter und Neugeborenem eine Kontrollfunktion auf die Atmung ausüben.

2.2. Fentanyl

2.2.1. Chemie und Handelsform

Fentanyl ist ein Analgetikum aus der Gruppe der 4-Acylanilinopiperidine mit folgender Struktur:



N-2-Phenyläthyl-4-N-propionyl-anilino-piperidin (90)

Die weiße, kristalline Substanz ist in Wasser und Methylalkohol löslich, hat ein Molekulargewicht von 528,29 und schmilzt bei 149-151°C (52,64).

Handelsform: Fentanyl-Janssen^R

Originalpackungen: 5 Ampullen zu 2 ml Injektionslösung mit
0,05 mg Fentanylbase /ml

5 Ampullen zu 10 ml Injektionslösung mit
0,05 mg Fentanylbase/ml (88)

2.2.2. Wirkungsmechanismus

Fentanyl entfaltet seine Wirkung über das oben beschriebene Rezeptorsystem für Opioide. Die Fentanylwirkung ist Ergebnis der agonistischen Interaktion mit den μ -Rezeptoren. Diese befinden sich hauptsächlich im periaquäduktalen Grau und benachbarten Hirnstammgebieten (158).

2.2.3. Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung

Bereits 5 Minuten nach der intravenösen Injektion von Fentanyl sind beim Menschen nur noch 5% der injizierten Menge im Blut nachweisbar. Durch seine starke Lipidlöslichkeit überwindet Fentanyl die Blut- Hirn-Schranke sehr schnell und führt zu einem schnellen Wirkungseintritt (28). Man unterscheidet 3 Phasen der Fentanylverteilung:

1. Die Initialphase mit einer Fentanylplasmahalbwertszeit von 2 Minuten. Fentanyl wird von Lunge, Niere, Herz und Gehirn aufgenommen.
2. Die Verteilungsphase mit einer Plasmahalbwertszeit von 10 Minuten. In Lunge, Herz, Niere, Muskulatur und Fettgewebe steigt die Fentanylkonzentration an.
3. Die Metabolisierungs- und Ausscheidungsphase mit einer Plasmahalbwertszeit von 170 Minuten (28,121,137).

Fentanyl liegt im menschlichen Blut zu 72.4% plasmaproteingebunden vor. Die Erythrozytenbindung zeigt Gleichverteilung zwischen intra- und extra-erythrozytärem Raum. Die Fentanylbindung bleibt unbeeinflusst vom Zusatz verschiedener anästhetischer Medikamente (113).

Der Abbau von Fentanyl erfolgt in der Leber über oxidative Desalkylierung und Spaltung in Phenylazetaldehyd und Nor-Fentanyl. Letzteres wird hydrolytisch in 4-Anilinopiperidin und Propionsäure überführt. Aus Phenylazetaldehyd wird über eine Oxidationsreaktion Phenylazetessigsäure gebildet (109,112,114,121,167,179).

Lehmann et al. (109,112) berichten über NADH- und NADPH-abhängige Hydroxylierungsreaktionen beim Fentanylabbau. In p-Hydroxy(phenethyl)-fentanyl finden sie einen pharmakologisch aktiven Metaboliten (112).

Die Fentanylausscheidung erfolgt größtenteils über Harn und Kot in Form unwirksamer Metaboliten.

Für die Art und Menge der Ausscheidung sind Urin-pH-Wert und Diurese entscheidende Faktoren (114). Arzneimittelinteraktionen auf Stoffwechselebende können die Fentanylbiotransformation hemmen und somit die Fentanylelimination verzögern (112).

Bezüglich der Wirkungsdauer von Fentanyl weisen Marsboom et al. (119) auf Unterschiede nach einmaliger gegenüber mehrmaliger Fentanylapplikation hin. Nach einmaliger intravenöser Gabe ist demnach

die Fentanyl-Wirkungsdauer sehr kurz (ca. 30 Minuten). Bei wiederholter und hochdosierter Fentanylgabe ist die Wirkungsdauer erheblich verlängert.

2.2.4. Toxizität

Untersuchungen an Ratten und Hunden mit täglichen Fentanylinjektionen von 0.1 bzw. 1.0 mg/kg über 4 Wochen ergeben weder einen Hinweis auf eine chronische Toxizität noch auf teratogene Effekte (44).

Für die Ratte wird angegeben: a) LD 50 3.05 mg/kg i.v.

b) ED 50 0.011 mg/kg i.v.

c) LD 50/ED 50 277 (therapeutischer Index)

Für den Hund gilt: a) minimale Wirkdosis: 0.02 mg/kg i.v.

b) Dosis, ab welcher schwere Hyperaktivität auftritt: 10 mg/kg

c) Sicherheitsbereich zwischen a) und b): 500

(27)

Götz (70) untersucht die Auswirkungen der Fentanylapplikation auf den Leberstoffwechsel anhand der isolierten, perfundierten Rattenleber. Fentanyl ist demnach ein potentieller Hemmstoff der mitochondrialen Atmungskette. Götz hält es jedoch für unwahrscheinlich, daß diese Hemmwirkung unter Anästhesiebedingungen eintritt.

2.2.5. Klinische Anwendung

In der Humanmedizin werden Opioide zur Schmerzbekämpfung, zur Sedierung und vegetativen Dämpfung, zur Hustenreizbekämpfung, zur symptomatischen Therapie von Durchfallerkrankungen und als Komponente der Neuroleptanalgesie eingesetzt (150). In der Tiermedizin wird Fentanyl als Komponente der Neuroleptanalgesie verwendet.

2.2.6. Klinische Wirkungen

Fentanyl ist ein stark wirkendes Analgetikum. Verglichen mit Morphin ist Fentanyl beim Hund 100 mal stärker wirksam. Für die Ratte wird

eine 400-fache Wirksamkeit angegeben (32,91).

Janssen ermittelt diese Werte 1963 mit einem von ihm entwickelten Versuchsaufbau. Hierbei bestimmt er die Reaktionszeit des Rattenschwanzreflexes, nachdem dieser in 55°C warmes Wasser getaucht worden war (91).

Fentanyl besitzt neben der analgetischen eine ausgeprägte sedative Komponente. EEG-Untersuchungen zeigen nach Fentanylapplikation ein Verschwinden der Wachaktivität und das Auftreten langsamer Frequenzen sowie für das 3. Schlafstadium typische δ -Wellen. Bei Hunden ist verminderte motorische Aktivität und eingeschränktes Reaktionsvermögen auf äußere Reize zu beobachten (64,103,104,105).

In Dosierungen von 1.0 mg/kg bis 10.0 mg/kg bewirkt Fentanyl bei Hunden kein Erbrechen (64).

Gardocki und Yelnosky (64) beobachten regelmäßig vermehrte Salivation nach Fentanylanwendung beim Hunde.

Fentanyl scheint auf das Wärmeregulationszentrum im Hypothalamus störend einzuwirken. Hunde hecheln nach Fentanylgabe, und Menschen beginnen zu schwitzen mit der Folge einer Temperaturerniedrigung unter die physiologischen Werte (166).

Einerseits führt Fentanyl zur Erschlaffung des M.sphincter ani externus und zu erhöhtem parasympathischen Tonus und damit zur Defäkation. Andererseits berichten Gardocki und Yelnosky (64) über einen constipierenden Effekt bei Mäusen.

Fentanyl senkt die Herzfrequenz unabhängig von der Art der Injektion. Dieser Effekt hält mehrere Stunden an und läßt sich mit Atropin aufheben bzw. verhindern. Die Ursache liegt in einer

parasympathomimetischen Wirkungskomponente von Fentanyl (53,163,181).

Fentanyl bewirkt bei Hund und Mensch einen geringfügigen, dosisabhängigen und herzfrequenzunabhängigen Blutdruckabfall (8,9,72,165,181). Die Funktionstüchtigkeit der homöostatischen Blutdruckregulation bleibt voll erhalten (8,9). Weitergehende Untersuchungen von Freye (53) an Hunden ergeben nach 0.03 mg/kg bis 0.16 mg/kg Fentanyl keinen Blutdruckabfall in der Aorta, aber einen Abfall des mittleren peripheren Blutdruckes um bis zu 40%.

Freye erklärt diese Wirkung mit einer Vasodilatation, die durch die Beeinflussung der vasomotorischen Zentren im Zentralnervensystem

verursacht wird. In geringerem Ausmaß soll Histamin an der lokalen Vasodilatation beteiligt sein.

2.2.7. Einfluß auf das Atmungssystem

Zahlreiche Autoren berichten über eine fentanylinduzierte Depression des respiratorischen Systems (7,12,25,27,54,58,72,85,181,182).

Gardocki und Yelnosky (64) finden bei 6 Hunden, die mit 30 mg/kg Pentobarbital anästhesiert sind, nach der Gabe von 0.01-0.04 mg/kg Fentanyl einen Rückgang von Atemminutenvolumen, Atemfrequenz und Atemzugvolumen. Die maximale Depression tritt 1 Minute nach der Injektion ein. Nach 5 Minuten erfolgt eine deutliche Erholung. Freye et al. (58) applizieren gesunden Hunden 0.05 mg/kg Fentanyl intravenös. Bereits nach 5 Minuten fallen Atemfrequenz (-85%) und Sauerstoff-Partialdruck (-28%) ab und der Kohlendioxid-Partialdruck steigt an (+ 28%).

In der humanmedizinischen Klinik ist vor allem die atmungsbeeinflussende Wirkung von Fentanyl in der postanästhetischen Aufwachphase von Bedeutung. Ein Wiederanstieg des Fentanylblutspiegels in dieser Zeit wird von vielen Autoren vermutet und von Stoeckel et al. (169) sowie McQuay et al (127) anhand der Messung von Serumfentanylspiegeln auch bestätigt.

Andere Autoren finden anhaltend hohe Plasmafentanylspiegel nach Anästhesieende und dementsprechend eine lang anhaltende Depression des Atmungssystems (bis zu 4 Stunden) (35,37,81).

Als Ursache für diese späten hohen Fentanylblutspiegel werden verschiedene Faktoren genannt:

1. Reabsorption von Fentanyl aus der Magenwand (95,169)
2. Enterohepatische Zirkulation
3. Reabsorption durch die Nieren
4. Rezirkulation aus den stillen Depots (lipoidreiche Speicher) (82)
5. Rezirkulation aus der Cerebrospinalflüssigkeit
6. Äußere Faktoren.

Zu diesen gehören Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, das Vorliegen endogener Noxen, Nierenschäden, Leberfunktions-

störungen, Verschiebungen von Temperatur, pH-Wert und Kohlendioxid-Partialdruck im Blut.

Lehmann et al. (110,115) können an 36 Humanpatienten selbst bei hohen Fentanylplasmakonzentrationen bis 6.8 ng/ml keine klinisch relevante Atemdepression feststellen. Sekundärpeaks von Fentanyl im Blutplasma treten bei achttündiger Beobachtungszeit nicht auf.

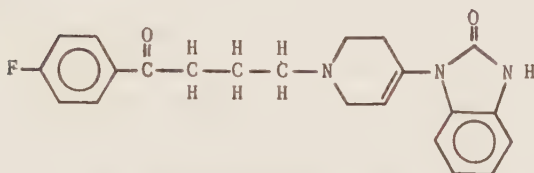
Fentanyl mittels Magenschlauch appliziert (0.3 mg/75 kg) führt in ihren Versuchen aufgrund des first-pass-effects in der Leber zu kaum meßbaren Plasmafentanylspiegeln. Lehmann et al. kommen zu der Einschätzung, daß die enterohepatische Rezirkulation von Fentanyl unbedeutend ist (110,115).

Gardocki und Yelnosky (64) sowie Lehmann et al. (110) weisen darauf hin, daß die Wirkungen von Fentanyl auf die Atmung starken intra- und interindividuellen Schwankungen unterworfen sind.

2.3. Droperidol

2.3.1. Chemie und Handelsform

Droperidol gehört in die Gruppe der Butyrophenonderivate und besitzt folgende chemische Struktur (87,89).



1-(1-(4-(4-Fluorphenyl)-4-oxybutyl)-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridinyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on

Die handelsübliche Zubereitung Dehydrobenzperidol^R (Janssen) enthält pro Milliliter Injektionslösung 2.5 mg Droperidol.

Originalpackungen sind: 5 Ampullen zu 2 ml

10 Ampullen zu 10 ml

10 Stechampullen zu 10 ml (87)

2.3.2. Wirkungsmechanismus

Psychische Störungen werden anhand verschiedener Beobachtungen mit einer Änderung im Stoffwechsel der aromatischen Monoamine Noradrenalin, Dopamin, und 5-Hydroxytryptamin in Verbindung gebracht. Neuroleptika, zu denen Droperidol gehört, beeinflussen auf unterschiedliche Art Freisetzungs- und Wiederaufnahmemechanismen der Monoamine an den präsynaptischen Nervenendigungen sowie die Rezeptorempfindlichkeit im Zentralnervensystem (52).

2.3.3. Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung

Nach intravenöser und intramuskulärer Injektion führt Droperidol aufgrund der schnellen Überwindung der Blut- Hirn-Schranke innerhalb kürzester Zeit zum Wirkungseintritt. Das Wirkungsmaximum wird mit 5 bis 10 Minuten nach der Applikation angegeben.

Die Wirkdauer liegt bei 6 bis 8 Stunden (68), wobei Nachwirkungen noch 12-24 Stunden anhalten können. Die Plasmaproteinbindung von Droperidol liegt bei 85-90% (152).

Der Droperidolabbau erfolgt über die oxydative N-Desalkylierung zu inaktiven Metaboliten (92,93) und über die hydrolytische Spaltung zu einem Parafluorobutyrophenonderivat. Letzteres ist ein schwach wirksames Neuroleptikum, das durch Reduktions- und Oxydationsreaktionen weiter zu Piperidinol abgebaut wird.

Die Ausscheidung erfolgt zu 10% in Form von unverändertem Droperidol über die Nieren. Der Hauptausscheidungsweg ist die Elimination von Metaboliten über Urin und Stuhl (167).

2.3.4. Toxizität

Studien über die akute Toxizität von Droperidol ergeben für Ratten eine LD 50 von 30 mg/kg und für Mäuse eine LD 50 von 20 mg/kg bei intravenöser Injektion.

Bei der subcutanen Applikation überleben Ratten und Mäuse 640 mg/kg. Der therapeutische Index wird hier mit 21000 angegeben. Die chronische Toxizität wird an Ratten und Hunden untersucht. Die Tiere erhalten jeweils 30 Tage lang 12 mg/kg Droperidol intravenös appliziert. Hinweise auf eine Toxizität gibt es nicht (124,125,126).

Nach Untersuchungen von Götz (70) hemmt Droperidol in hohen Konzentrationen die mitochondriale Atmungskette in der Leber. Unter Anästhesiebedingungen treten diese Konzentrationen jedoch nie auf.

2.3.5. Klinische Anwendung

Droperidol ist in der Humanmedizin ein bewährtes Medikament für die anästhesiologische Prämedikation sowie eine wichtige Komponente in der Neuroleptanalgesie. In der Intensivmedizin wird Droperidol bei der Behandlung von Zentralisation und Schock angewandt. Darüberhinaus wird Droperidol bei der Pharmakotherapie von Psychosen und psychoreaktiven Störungen eingesetzt.

Kombiniert mit Fentanyl stellt Droperidol ein wichtiges Medikament in der human- und tiermedizinischen Anästhesiologie dar.

2.3.6. Klinische Wirkungen

Die Butyrophenone werden als "major tranquillizers" oder Neuroleptika bezeichnet. Die Droperidolwirkung ist durch die Herabsetzung der Spontanaktivität bei weitgehend erhaltenen Reflexen und gleichzeitig erhöhtem Muskeltonus (Katalepsie) charakterisiert. Beim Menschen zeigen sich zusätzlich Erscheinungen wie verminderte intellektuelle Leistungsfähigkeit und Störungen der Feinmotorik (24,123,145).

Droperidol besitzt ausgeprägte antiemetische Eigenschaften. Eine Dosis von 0.07 mg/kg subcutan verabreicht antagonisiert die Apomorphin-Wirkung beim Hund.

Mayrhofer (123), Schaper et al. (154) und Pichlmayer und Lips (145) beschreiben α -adrenolytische Eigenschaften von Droperidol mit Blutdruckabfall durch eine Erweiterung der peripheren Gefäße. Schaper et al. (154) finden weiter eine Zunahme des Herz-Zeit-Volumens und der Herzfrequenz bei geringer Abnahme der arteriellen Druckamplitude. Brandt et al. (24) kommen zu dem Ergebnis, daß die Beeinträchtigung des kardiovaskulären Systems durch Droperidol verhältnismäßig gering ist.

2.3.7. Einfluß auf das Atmungssystem

Trotz einer möglichen Verschlechterung der atemmechanischen Eigenschaften des Thorax-Lungen-Systems durch den erhöhten Muskeltonus als Ausdruck extrapyramidaler Droperidolwirkungen (14) nimmt beim Hund

die effektive Lungenventilation nach Droperidolgabe zu (154). Marsboom und Mortelmans(118) berichten über die Fähigkeit von Droperidol, einer opioidbedingten Depression der Atmung entgegenzuwirken.

2.4. Kombination aus Fentanyl und Droperidol

2.4.1. Allgemeines

Die Neuroleptanalgesie mit Fentanyl und Droperidol als Analgetikum bzw. Neuroleptikum zeichnet sich durch Sedation, Analgesie, raschen Wirkungseintritt, exzitationslose Einleitung, Freisein von emetischen Wirkungen, große Sicherheitsbreite, stabile Herz-Kreislauf-Verhältnisse, Schock-Schutz und gute Verträglichkeit aus (20,78,83,117,183).

Unerwünschte Wirkungen sind die oft zu beobachtende Defäkation, die Hyperakusie und das Auftreten spontaner Bewegungen.

Die unter Punkt 2.2.6. und 2.3.6. beschriebenen Eigenschaften von Fentanyl bzw. Droperidol verändern sich in der Kombination nicht. Es besteht keine wesentliche gegenseitige Wirkungsbeeinflussung (165). Für die Neuroleptanalgesie beim Hund wird folgende Dosierung empfohlen:

2.0-2.5 mg/kg Droperidol i.v.

0.04-0.05 mg/kg Fentanyl i.v. (165)

2.4.2. Einfluß auf das Atmungssystem

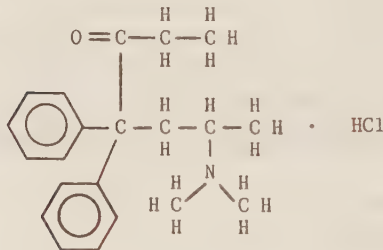
Short et al. (163) berichten über Untersuchungen an Hunden mit 0.044 mg/kg Fentanyl und 2.2 mg/kg Droperidol intramuskulär appliziert. Sie finden einen pH-Abfall von 7.438 auf 7.405, einen Abfall des Sauerstoff-Partialdruckes von 103.6 auf 77.5 mm Hg und einen Anstieg des Kohlendioxidpartialdruckes von 29.6 auf 35.0 mmHg. Andere Autoren bestätigen diese Ergebnisse (15,20,109,165,182,183). Cascorbi und Gravenstein (25) berichten aus der Humanmedizin über Fälle, bei denen es nach einer Neuroleptanalgesie mit Fentanyl und Droperidol zur Apnoe mit einzelnen Todesfällen kam.

Im Einzelfall kann nicht sicher vorhergesagt werden, ob und wie stark eine Depression des Atmungssystems nach Fentanyl- und Droperidolgabe auftreten wird (14). Beim Hund kann vielmehr sowohl Hechelatmung als auch ein deutliches Absinken der Atemfrequenz auftreten (165).

2.5. 1-Polamivet^R

2.5.1. Chemie und Handelsform

1-Polamivet^R ist ein nur in der Tiermedizin verwendetes Präparat mit folgender Zusammensetzung: Ein Milliliter Injektionslösung enthält 2.5 mg 1-Methadon und 0.125 mg 2,2- Diphenyl- 4- Piperidinobutyramid-hydrochlorid (atropinartig wirkender Körper).



1-Methadon: 1-6-Dimethylamino-4,4 diphenyl-3-heptanon

Hydrochlorid (13)

Handelsform: Injektionsflasche mit 100 ml Injektionslösung (84)

2.5.2. Wirkungsmechanismus

1-Methadon entfaltet seine Wirksamkeit über das eingangs beschriebene Opioidrezeptorensystem. Der Wirkort liegt auf supraspinaler Ebene im Bereich des periaquäduktalen Graus und benachbarter Hirnstammgebiete (158). Die 1-Methadonwirkungen werden hauptsächlich über eine Aktivierung der μ -Rezeptoren vermittelt.

2.5.3. Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung

Ein Wirkungseintritt erfolgt bereits während der intravenösen

Injektion von 1-Polamivet^R. Ein narkoseähnlicher Schlaf hält ungefähr 60 Minuten an. Es folgt eine Nachschlafzeit von 3 bis zu 12 Stunden. 1-Methadon unterliegt einer sehr hohen Plasmaproteinbindung, die möglicherweise für die lange Nachschlafzeit verantwortlich ist. 90% der applizierten 1-Methadon-Dosis werden in der Leber abgebaut. Hauptmetabolit ist das pharmakologisch inaktive 2-ethyl-1,5-dimethyl-3,3 diphenyl-1-pyrroline (13). Die Ausscheidung erfolgt zu 90% in metabolisierter Form über die Nieren. 10% werden unverändert über Stuhl und Urin ausgeschieden. Ein basischer pH-Wert des Urins vermindert die 1-Methadon Ausscheidung, während eine Ansäuerung des Urins diese erhöht (16,18,84,99,160,178). In der Literatur sind keine Hinweise auf die Eigenschaften des atropinartig wirkenden Körpers Fenpipramid zu finden.

2.5.4. Toxizität

Toxizitätsuntersuchungen an Ratten über 4 Wochen ergeben keinen Hinweis auf chronische toxische Wirkungen. Die Verabreichung von 4 ml pro kg 1-Polamivet^R an Hunde führt zu keinen lebensbedrohlichen Komplikationen (16). Diese hohen Dosen bewirken ausgeprägte klonisch-tonische Krämpfe, Schreckhaftigkeit, sowie eine Depression des respiratorischen und kardiovaskulären Systems. Knoblauch und Krause (99) berichten über das Auftreten von Erbrechen, Kot- und Harnabsatz, Konvulsionen, tetanoiden Krämpfen, Jaulen und zeitweise Atemstillstand, nachdem Hunden 8 ml/kg 1-Polamivet^R intramuskulär oder intravenös injiziert worden war.

2.5.5. Klinische Anwendung

1-Polamivet^R wird bei Hund und Pferd zur Schmerzausschaltung, zur Sedierung und zur Therapie bestimmter Vergiftungen (z. B. Arecolin) eingesetzt. Die Dosierung für den Hund liegt bei 0.1-1.0 ml/kg. 1-Polamivet^R kann subcutan, intramuskulär, intravenös und intraperitoneal angewendet werden. Bewährt hat sich der Einsatz von 1-Polamivet^R in Verbindung mit

einem Tranquillizer zur Erzielung einer Neuroleptanalgesie beim Hund. Die Dosierung richtet sich hier nach der Art des Tranquillizers. Zur Verringerung eventuell auftretender Herz-Kreislauf-Beeinträchtigungen wird eine langsame intravenöse Injektion von maximal 2 ml pro Minute empfohlen (5,23).

Ammann (5) gibt ferner eine Maximaldosis von 25 ml 1-Polamivet^R pro Einzelhund an. Weitere Dosissteigerungen sollen ohne Wirkungsverbesserung bleiben.

2.5.6. Klinische Wirkungen

1-Methadon ist ein Opioid mit einer 3 mal stärkeren analgetischen Wirksamkeit als Morphin (5,99). Zusätzlich wirkt 1-Methadon muskelrelaxierend und sedativ (39). Beim Hund tritt nach 1-Polamivet^R-Injektion ein narkoseähnlicher Schlaf mit chirurgischer Toleranz auf.

Die Auswirkungen von 1-Methadon auf das Herz-Kreislauf-System sind gekennzeichnet durch Blutdruckabfall (10-40 mm Hg) und anhaltende Bradycardie. Versuche an vagotomierten Hunden zeigen, daß dieser Frequenzabfall Ergebnis parasympathomimetischer Eigenschaften von 1-Methadon ist. Der atropinartig wirkende Zusatz in 1-Polamivet^R bewirkt eine Steigerung der Herzfrequenz über den physiologischen Bereich hinaus. Diese Wirkung hält ungefähr 2 Stunden an (5). Salivation, Miktion und Defäkation treten oft nach 1-Methadongabe auf. Die Darmmotilität ist vorübergehend gesteigert. Regelmäßig tritt eine gewisse Hyperakusie der Tiere auf.

Bei einzelnen Tieren können paradoxe Reaktionen nach 1-Polamivet^R-Gabe auftreten. Besonders empfindlich reagieren nervöse Tiere sowie Hunde der Rassen Chow-Chow, Kleinpudel und Langhaardackel (144,178).

2.5.7. Einfluß auf das Atmungssystem

Die Reaktion des Atmungssystems auf eine 1-Polamivet^R-Applikation kann sehr unterschiedlich ausfallen. Bei einzelnen Tieren wird über das Auftreten von Hechelatmung berichtet (23). Andere Autoren finden

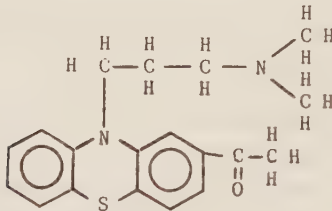
ein Absinken der Atemfrequenz und des Atemzugvolumens, verbunden mit zyanotischen Schleimhäuten (99,157,163,178).

Schmidt et al. (157) berichten über Hypoxämie und Hypercapnie bei Hunden bereits 10 Minuten nach der 1-Polamivet^R-Applikation. Nach 90 Minuten haben sich seinen Angaben zufolge die Werte noch nicht vollständig normalisiert.

2.6. Acetylpromazin

2.6.1. Chemie und Handelsform

Acetylpromazin, ein kristallines gelbliches Pulver mit einem Schmelzpunkt von 136°C, ist ein Neuroleptikum der Phenothiazinderivatgruppe und besitzt folgende chemische Struktur (77):



Acetylpromazin

(2-acetyl-10-(3-dimethylaminopropyl)-phenothiazin

Handelsüblich sind zwei Zubereitungsformen:

- 1) Granulat: 1.0 g Acetylpromazin-maleat in 100 g Granulat
 - 2) Lösung: 13.56 mg Acetylpromazin-maleat in 1 ml Lösung
(entspricht 10 mg Acetylpromazin-Base in 1 ml Lösung)
- (4)

2.6.2. Wirkungsmechanismus

Acetylpromazin gehört zu den Neuroleptika oder "Major Tranquillizer". Näheres siehe unter Punkt 2.3.2.

2.6.3. Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung

Acetylpromazin wird nach oraler und parenteraler Gabe gut resorbiert und schnell in alle Gewebe verteilt. Die Wirkungsdauer ist

dosisabhängig und beträgt 4 bis 48 Stunden. Primärer Abbauort ist die Leber. Konjugierte und nicht konjugierte Metaboliten werden über die Nieren ausgeschieden (68,77,166).

2.6.4. Toxizität

Toxizitätsuntersuchungen an Hunden ergeben nach intramuskulärer Injektion von 3 mg/kg Acetylpromazin keine Anhaltspunkte für toxische Wirkungen (77).

Einige Autoren berichten über paradoxe Reaktionen von Hunden als Folge einer Acetylpromazinapplikation. Waechter (176) beschreibt 3 Fälle, bei denen Hunde keinerlei Anzeichen von Sedation, sondern im Gegenteil ausgeprägte Aggressivität zeigen.

2.6.5. Klinische Anwendung

Hauptanwendungsgebiet von Acetylpromazin ist die Neuroleptanalgesie, die Sedation und die Prämedikation in der Anästhesiologie sowie die Behandlung von Verhaltensproblemen bei Hunden und Pferden.

Bei Hund und Katze wird Acetylpromazin gerne zur Prophylaxe der sogenannten Reisekrankheit verwendet.

Aufgrund der spasmolytischen Eigenschaften ist ein weiterer Anwendungsbereich die Therapie spastischer Koliken beim Pferd.

Die Applikation von Acetylpromazin kann oral, subcutan, intramuskulär und intravenös erfolgen. Die Dosisangaben variieren je nach Applikationsweise, Tierart und Verwendungszweck zwischen 0.03 mg/kg und 2.0 mg/kg.

2.6.6. Klinische Wirkungen

Im Vordergrund der Acetylpromazinwirkung steht die Sedation, die gekennzeichnet ist durch mentale Ruhe und eine erhöhte Toleranz gegenüber Schmerzreizen. Die sedative Wirkung tritt bei allen untersuchten Tierarten zuverlässig ein (68,166) und beginnt bereits bei Dosierungen von 0.03 mg/kg (3,159,176).

Acetylpromazin besitzt eine ausgeprägte antiemetische Wirksamkeit vor

allem gegenüber opioidinduziertem Erbrechen.

Die Kreislaufbeeinflussung durch Acetylpromazin führt zu Hypotension, verursacht durch α -Sympatholyse (30,135,141,146).

Pferde zeigen zunächst einen Anstieg von Herzfrequenz und Herzminutenvolumen. Nachfolgend treten Herzfrequenzabfall, Hypotension und Atrioventrikularblock II. Grades auf. Popovic et al.(146) finden nach der Verabreichung von 1 mg/kg Acetylpromazin an Hunde über 120 Minuten einen Abfall des arteriellen Blutdruckes.

Acetylpromazin senkt die Körpertemperatur und führt zur Spasmolyse der glatten Muskulatur (141,146).

Lang et al. (107) berichten über den Einfluß von Acetylpromazin auf hämatologische Parameter. Demnach verursacht Acetylpromazin eine Reduktion der Anzahl der zirkulierenden Erythrozyten um 23% und der zirkulierenden Leukozyten um 20%. Lang erklärt diese Vorgänge mit einer Depression des adrenergen Systems.

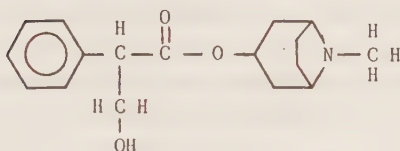
2.6.7. Einfluß auf das Atmungssystem

Das Atmungssystem bleibt von einer Acetylpromazinanwendung weitgehend unbeeinträchtigt. Teilweise kann ein Atemfrequenzabfall eintreten. Dieser wird über die Steigerung des Atemzugvolumens kompensiert. Eine Beeinträchtigung des Sauerstoff-Partialdruckes, des Kohlendioxid-Partialdruckes, des pH-Wertes und der Sauerstoff-Sättigung des Hämoglobins im Blut tritt nicht auf (141,146).

2.7. Atropin

2.7.1. Chemie und Handelsform

Atropin ist ein Alkaloid und Inhaltsstoff verschiedener Nachtschattengewächse (*Atropa belladonna*, *Hyoscyamus niger*, *Datura stramonium* u.a.). Es ist chemisch das Racemat von D- und L-Hyoscyamin. L-Hyoscyamin ist 10-20 mal wirksamer in Bezug auf parasympholytische Wirkungen als D-Hyoscyamin.



Atropin (52)

Die handelsübliche Zubereitung "Atropinsulfat Droben^Ra 0.5 mg (Arzneimittel GmbH) enthält 0.5 mg Atropinsulfat 1 H₂O und 9.1 mg Natriumchlorid in 1 ml Injektionslösung.

Handelsübliche Packungen enthalten 10 Ampullen zu 1 ml bzw. 10 mal 10 Ampullen zu 1 ml (36).

2.7.2. Wirkungsmechanismus

Als kompetitiver Antagonist kann Atropin die muskarinartigen Wirkungen von Acetylcholin (d.h. die Wirkungen von Acetylcholin an den parasymphatischen Nervenendigungen) aufheben. Nikotinähnliche Wirkungen (d.h. die Wirkungen von Acetylcholin an vegetativen Ganglien, Nebennierenmark und neuromuskulärer Endplatte) werden erst bei sehr hohen Atropindosen beeinflusst.

Atropin behindert nicht die Acetylcholinfreisetzung, sondern besitzt

hohe Affinität zu den Acetylcholinrezeptoren. Bei entsprechend hohen Konzentrationen am Rezeptor verdrängt Atropin Acetylcholin aus seinen Rezeptorbindungsstellen. Atropin besetzt die Bindungsstelle ohne eine "intrinsic-Aktivität" entfalten zu können.

2.7.3. Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung

Atropin wird nach oraler, subcutaner, intramuskulärer und intravenöser Applikation schnell und vollständig resorbiert. Die Wirkung setzt sofort ein und hält 3 bis 4 Stunden an. Die Angaben in der Literatur streuen hier sehr stark (52,77,166).

Die Ausscheidung erfolgt beim Hund innerhalb von 24 Stunden zu 30-50% in unveränderter Form über die Nieren. Eine Metabolisierung in bisher nicht bekannte Spaltprodukte findet in der Leber statt. Ein tierartlich unterschiedlich großer Teil wird bereits im Blutplasma durch die hier vorhandene Tropoesterase gespalten.

2.7.4. Toxizität

Die empfohlene Dosierung von Atropin liegt für Hund und Katze bei 0,02-0,05 mg/kg intramuskulär oder subcutan gegeben (68). Mit steigender Dosierung verstärken sich die parasympatholytischen Erscheinungen des muskarinähnlichen Typs. Die nikotinähnlichen Wirkungen sind bei höheren Dosierungen ebenfalls zunehmend betroffen. Bei mehrfacher Überdosierung entsteht das klinische Bild des zentralen cholinergischen Syndroms.

2.7.5. Klinische Anwendung

Atropin wird vor allem in der Anästhesiologie verwendet. Im Vordergrund stehen hier die Verhinderung übermäßiger Speichelsekretion und Bronchialverengung, ferner der Schutz vor erhöhter Vagusaktivität in der Herz-Kreislauf-Regulation.

Atropin neutralisiert die muskarinähnlichen Wirkungen der Cholinesterase-Hemmer, wie sie zur Antagonisierung einer nicht depolarisierenden Muskelrelaxation eingesetzt werden.

Aufgrund der Wirkungen am Auge wird Atropin in der Augendiagnostik und-therapie angewendet.

Für Hund und Katze werden 0.02-0.1 mg/kg Atropin zur subcutanen, intramuskulären oder intravenösen Applikation empfohlen. Lagomorphe, Nager und Pflanzenfresser benötigen erheblich höhere Dosierungen, da sie über vergleichsweise hohe Serumatropinesterase-Konzentrationen verfügen (166).

2.7.6. Klinische Wirkungen

Die Wirkungen von Atropin sind entsprechend seinem Wirkungsmechanismus sehr vielfältig. Am Herzen führt Atropin zu einer Zunahme der Schlagfrequenz, einer Verkürzung der A-V-Überleitung sowie zu Dysrhythmien (99,131). Bei einer Dosierung unter 0.006 mg/kg ist beim Hund ein Absinken der Herzfrequenz zu beobachten (68,166). Atropin erweitert die Hautgefäße, was sich beim Menschen durch deutliche Hautrötung bemerkbar macht.

Im Bereich des Digestionstraktes hemmt Atropin die Speichelsekretion, die Magensaftsekretion und die Motilität des Darmes. Bei Rindern verändert Atropin die Viskosität des Speichels ohne den Speichelfluß erheblich zu vermindern (77).

Die Erschlaffung des Ziliarmuskels und des Musculus sphincter pupillae, eine Steigerung des intraokulären Druckes und Akkommodationsstörungen sind Atropinwirkungen am Auge. Hier beträgt die Wirkdauer nach einmaliger Applikation 7-10 Tage (52).

Vestre et al. (173) berichten zusätzlich über eine stark reduzierte Tränenproduktion bei Hunden.

Atropin verursacht Harnblasenatonie, Hemmung der Gallenblasenmuskulatur, Hemmung der Schweißsekretion und motorische Erregung.

2.7.7. Einfluß auf das Atmungssystem

Im Bereich des respiratorischen Systems beseitigt Atropin parasymphatisch bedingte Spasmen, hemmt die Bronchialsekretion und vermindert die Aktivität des Flimmerepithels.

Durch die atropinbedingte Bronchodilatation kann es beim Menschen zu einer Vergrößerung des anatomischen sowie des physiologischen Atemtotaumes kommen, die durch einen Anstieg des Atemminutenvolumens kompensiert werden kann (136,166).

Die Auswirkungen auf die Blutgase werden unterschiedlich beschrieben. Tomlin et al. (172) finden einen Zusammenhang zwischen Atropingabe und verminderter Sauerstoffsättigung im arteriellen Blut beim Menschen. Gleichsinnige Ergebnisse ergeben Untersuchungen an Pferden (128). Zahlreiche Autoren verneinen auf der anderen Seite jegliche atropinbedingte Herabsetzung der Sauerstoffsättigung (68,136).

2.8. Lachgas

2.8.1. Chemie und Handelsform

Stickoxydul oder Lachgas mit der chemischen Formel N_2O ist ein nicht brennbares Gas mit einem Siedepunkt von $-89^\circ C$. Lachgas ist 1,5 mal schwerer als Luft und riecht süßlich. In der Anästhesiologie wird Lachgas, das bei ca. 5000 kPa Druck in Stahlzylindern aufbewahrt wird, verwendet.

2.8.2. Wirkungsmechanismus

Der Wirkungsmechanismus von Lachgas ist nach wie vor nicht geklärt. Diskutiert wird eine Einlagerung der N_2O -Moleküle in die Lipoidmembran der Zellen mit dadurch verursachter Volumenzunahme der Membran. Diese Veränderungen sollen ein Verstopfen der Natriumkanäle bewirken und somit die Erregung von Nervenzellen unmöglich machen (180).

2.8.3. Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung

Lachgas ist in Blut, Fett und den Geweben nur wenig löslich. Aus diesem Grunde flutet Lachgas sehr schnell an und wird nach Beendigung der Zufuhr schnell und vollständig eliminiert. Aufnahme und Eliminierung des Gases erfolgen auf pulmonalem Weg. Eine Verstoffwechselung im Organismus erfolgt nicht (77).

2.8.4. Toxizität

Toxische Wirkungen von Lachgas auf die parenchymatösen Organe sind nicht bekannt (52). Aufgrund der besonderen physikalisch-chemischen Eigenschaften von Lachgas können bei der Durchführung einer Anästhesie gefährliche Situationen auftreten. Hierzu gehören die Lachgashypoxie (siehe unten) und die Druckerhöhung in den luftgefüllten Hohlräumen des Organismus.

2.8.5. Klinische Anwendung

Lachgas wird in der Anästhesiologie in Kombination mit injizierbaren oder gasförmigen Anästhetika verwendet. Gebräuchlich ist ein Gasgemisch, das 35 Volumenprozent Sauerstoff und 65 Volumenprozent Lachgas enthält. Dieses Gemisch kann als Trägergas für weitere Anästhetika (z. B. Halothan) dienen.

2.8.6. Klinische Wirkungen

Lachgas wirkt stark analgetisch, schwach narkotisch und dabei wenig muskelrelaxierend. Bei in der Anästhesiologie anwendbaren Konzentrationen führt Lachgas nicht zur Bewußtlosigkeit. Es verfügt über schwach sympathomimetische Eigenschaften und führt am Herzmuskel zu einer geringen Abnahme der Kontraktilität (52).

2.8.7. Einfluß auf das Atmungssystem

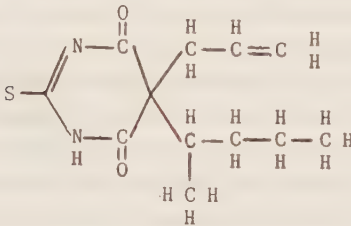
Eine Lachgashypoxie kann dann entstehen, wenn im Anschluß an eine Stickoxydulnarkose Raumluft anstelle reinen Sauerstoffs gegeben wird. Die Lachgaskonzentration im Alveolarraum kann durch die schnelle Elimination von Lachgas aus Geweben und Blut so stark ansteigen, daß unter Umständen der Sauerstoffanteil unter 15 Volumenprozent abfällt. Eine mehrere Minuten dauernde Sauerstoffdusche mit 100 Volumenprozent O_2 im Anschluß an die Lachgasanästhesie kann die Gefahr der Lachgashypoxie beseitigen (77).

Andere negative Einflüsse von Lachgas auf die Atmung sind nicht bekannt.

2.9. Thiamylal

2.9.1. Chemie und Handelsform

Thiamylal ist ein ultrakurzwirkendes, schwefelhaltiges Barbitursäurederivat mit folgender chemischer Struktur:



5- allyl- 5- (1- methyl-n-butyl)- 2- thiobarbiturat (140)

Thiamylal ist eine gelbe, kristalline Substanz, die mit Wasser eine Lösung mit dem pH-Wert 10.3 ergibt.

Die handelsübliche Zubereitung mit der Bezeichnung Surital^R (Parke Davis) enthält in einer Injektionsflasche 1.0 oder 5.0 g Thiamylal Natrium Pulver.

2.9.2. Wirkungsmechanismus

Barbiturate hemmen die synaptische Erregungsübertragung im Zentralnervensystem. Auf zellulärer Ebene hemmen Barbiturate die Transmitterfreisetzung einerseits und führen andererseits zu einer Abnahme der Empfindlichkeit des Rezeptors für den physiologischen Transmitter. Thalamus und aufsteigende Bahnen in der Formatio reticularis sind diesbezüglich besonders empfindlich. Barbiturate verstärken zusätzlich die Hemmwirkung von γ -Aminobuttersäure an den Neuronen (52).

2.9.3. Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung

Thiamylal besitzt aufgrund seiner langen aliphatischen Seitenkette eine hohe Lipidlöslichkeit. Nach intravenöser Injektion tritt die Wirkung aufgrund der schnellen Permeation der Blut-Hirn-Schranke sehr schnell ein. Beim Hund beträgt die Wirkungsdauer 14 Minuten (133). Thiamylal wird im Vergleich zu weniger lipidlöslichen Barbituraten stärker an Albumin gebunden, besitzt eine kürzere Halbwertszeit und Wirkdauer, wird stärker metabolisiert und damit in geringerem Maße unverändert über den Darm ausgeschieden (52).

Der Abbau von Thiamylal erfolgt im endoplasmatischen Reticulum der Leberzellen. Im Vordergrund stehen Demethylierung und Desulfurierung. Die hydrophilen Abbauprodukte werden über die Nieren eliminiert. Die kurze Wirkungsdauer nach einmaliger Injektion wird durch Umverteilungsprozesse vom Zentralnervensystem in das Fettgewebe bestimmt. Eine Nachinjektion kann zur Kumulation von Thiamylal im Blut führen, wenn durch vorangegangene Injektionen die Speicherfähigkeit der Fettdepots eingeschränkt ist. Die langsame Metabolisierungsrate von 10% pro Stunde führt dann zu einer Wirkungsverlängerung (61,175). Eine Wirkungsverlängerung ist bei Tieren mit sehr wenig Körperfett sowie bei der Kombination von Thiamylal mit Morphin- und Phenothiazinderivaten regelmäßig zu beobachten (96).

2.9.4. Toxizität

Marsboom geht davon aus, daß jede Thiamylal- Anästhesie eine gewisse Allgemeinintoxikation des Organismus bedeutet (116). Genaue Angaben über die Toxizität von Thiamylal liegen nicht vor.

2.9.5. Klinische Anwendung

Thiamylal wird vor allem in den USA häufig verwendet. Allein oder in Kombination mit anderen Pharmaka eignet sich Thiamylal für die Anwendung bei Pferd, Schwein, Hund und Katze zur Erzielung einer Anästhesie mit chirurgischer Toleranz. Für den Hund werden 17.4 mg/kg Thiamylal i.v. als Richtdosis empfohlen. Aufgrund der

unterschiedlichen Empfindlichkeit jedes Einzeltieres für Thiamylal ist eine individuelle Dosierung notwendig (22).

2.9.6. Klinische Wirkungen

Thiamylal ist ein zentral dämpfendes Pharmakon, das zur Erzielung einer Allgemeinanästhesie eingesetzt wird. Es wirkt hypnotisch, analgetisch und muskelrelaxierend. Bei entsprechender Dosierung tritt ein ausgeprägtes Stadium chirurgischer Toleranz ein. Thiamylal besitzt parasympathomimetische Eigenschaften, die zu Laryngo- und Bronchospasmus führen können. Die Entstehung einer Azidose durch vermehrte Glykolyse wird begünstigt (116).

Rolf und Campbell (148) untersuchen die Wirkungen von Thiamylal auf das Herz. Sie finden ein signifikantes Auftreten von Herzrhythmusstörungen unterschiedlichster Art. Andere Autoren bestätigen dies und weisen auf eine verminderte Coronardurchblutung mit Herabsetzung der Herzleistung hin (31,73,130,132). Sawyer et al. (151) und Goldberg et al. (69) finden bei Hund und Schwein nach 20 mg/kg Thiamylal Tachycardie, pulmonale Vasokonstriktion und erhöhten systemischen Gefäßwiderstand. Die Thiamylalwirkungen auf den Blutdruck sind nicht einheitlich. Sawyer et al. (151) berichten über einen deutlichen Blutdruckabfall beim Schwein nach Thiamylalapplikation.

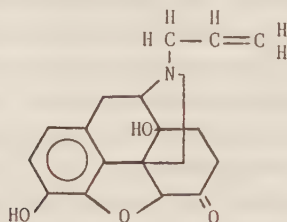
2.9.7. Einfluß auf das Atmungssystem

Die Beeinflussung der Atmung ist abhängig von der Injektionsgeschwindigkeit. Bei sturzartiger Injektion tritt häufig ein Atemstillstand ein (175). In Einzelfällen muß auch während der Anästhesie mit einem Atemstillstand gerechnet werden (22). Atemtiefe und Atemminutenvolumen werden durch Thiamylal herabgesetzt. In der Folge sinken pH-Wert und Sauerstoff-Partialdruck. Der Kohlendioxid-Partialdruck steigt an (73).

2.10. Naloxon

2.10.1. Chemie und Handelsform

Naloxon-Hydrochlorid wird 1961 erstmals von Blumberg synthetisiert. Es ist ein Derivat von Oxymorphon mit der Struktur



(-)-17-Allyl-4,5 α -epoxy 3,14 dihydroxymorphinon-6-on

Naloxon unterscheidet sich von Oxymorphon durch die Substitution der Methylgruppe am Stickstoffatom mit einer Allyl-Gruppe (38). Naloxon ist ein weißliches bis leicht gelbliches Pulver, löslich in Wasser, verdünnten Säuren, starken Basen und in Alkohol.

Die handelsüblichen Lösungen enthalten entweder 0.4 mg Naloxon-Hydrochlorid-Dihydrat pro Milliliter (Narcanti^R) oder 0.02mg Naloxon - Hydrochlorid-Dihydrat pro Milliliter (Narcanti^R Neonatal).

2.10.2. Wirkungsmechanismus

Entsprechend dem eingangs vorgestellten Rezeptorenmodell der Arbeitsgruppe um Martin und Gilbert (67,120) entwickelt Naloxon seine Wirksamkeit über die Blockade von Opioidrezeptoren. Naloxon wirkt an allen Opioidrezeptortypen antagonistisch, d. h. Naloxon interagiert mit den Rezeptoren, ohne eine spezifische Zellantwort hervorrufen zu können (68,149). Selbst in sehr hohen Dosierungen wirkt Naloxon im Gegensatz zu anderen opioidantagonistisch wirkenden Substanzen nicht

opioidagonistisch. Die Vorgänge an den Rezeptoren sind durch kompetitive Mechanismen gekennzeichnet (56,67,120). Naloxon besitzt die größte Affinität zu den μ -Rezeptortypen.

2.10.3. Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung

Die Pharmakokinetik von Naloxon ist bei Hund und Mensch sehr ähnlich, so daß Ergebnisse aus der Humanmedizin auch für den Hund Gültigkeit besitzen sollen (138). Nach intravenöser Gabe überwindet Naloxon aufgrund seiner guten Fettlöslichkeit sehr schnell die Blut-Hirn-Schranke (17,18,134) und führt bereits innerhalb von 2 Minuten zum Wirkungseintritt. Das Wirkungsmaximum tritt 7-10 Minuten nach der Applikation ein (139,161). Nach subcutaner oder intramuskulärer Applikation tritt die Wirkung etwas verzögert ein und hält länger an (50,129). Naloxon liegt im menschlichen Blut zu etwa 55% plasmaproteingebunden vor (11).

Die α -Halbwertszeit von Naloxon beträgt beim Hund etwa 9 Minuten, die β -Halbwertszeit ca. 70 Minuten (2,138). Die Wirkungsdauer wird mit 12-40 Minuten angegeben (139,161).

Die Metabolisierung von Naloxon erfolgt größtenteils in der Leber durch Glucuronidierung bzw. N-Desalkylierung (48,63,177). Die Metaboliten sind nierengängig. In 72 Stunden werden beim Menschen nicht mehr als 70% der Dosis über die Nieren ausgeschieden.

2.10.4. Toxizität

Die akute Toxizität von Naloxon ist sehr gering. Für Mäuse und Ratten ergeben Toxizitätsstudien für die intravenöse Injektion eine LD 50 von 150 +/- 4 mg/kg bzw. 109 +/- 5 mg/kg.

Nach subcutaner Injektion von 250 mg/kg Naloxon an neugeborene Ratten sterben 50% der Tiere.

Prüfungen der chronischen Toxizität an Ratten mit einer Dosierung von 10 mg/kg/Tag Naloxon s.c. ergeben keinen Hinweis auf toxische Wirkungen. Ratten zeigen nach 100 mg/kg/Tag vorübergehend Speichelfluß und partielle Ptosis.

Klinisch-pharmakologische Studien am Menschen führen zu keinerlei

Hinweisen auf Veränderungen der Laborwerte (21,94).

2.10.5. Klinische Anwendung

Naloxon findet in der Humanmedizin ein breitgefächertes Anwendungsgebiet. Hauptindikationen sind die opioidbedingte Depression des Atmungssystems, die Opioidüberdosierung (80), die Opioidabhängigkeit und die Geburtshilfe.

Für den Bereich opioidbedingte Atemdepression wird eine titrationsmäßige Gabe in Einzeldosen von 0.001 mg/kg i.v. empfohlen. Nach jeder Dosis ist ein Wirkungseintritt abzuwarten, der durch den Anstieg der Atemfrequenz und/oder des Atemzugvolumens zu erkennen ist. Eine intramuskuläre Nachinjektion 30 Minuten später wird empfohlen (33). Für die übrigen Anwendungsgebiete muß die Dosierung ebenfalls individuell nach Indikation, Applikationsart, Applikationszeitpunkt gewählt werden (65,142,143).

In der Tiermedizin empfiehlt Skarda (164) für die Anästhesiologie folgendes Schema:

Hunde mit einem Körpergewicht unter 7 kg erhalten 0.1 mg Naloxon.

Hunde mit einem Körpergewicht von 7 bis 20 kg erhalten 0.2 mg Naloxon.

Hunde mit einem Körpergewicht über 20 kg erhalten 0.4 mg Naloxon.

Für die Geburtshilfe empfiehlt Schmid (156) für neugeborene Welpen 0.02 mg/Tier. Gümbel-Ammelounx und Rüsse (75) applizieren Hündinnen mit Laktomanieerscheinungen 0.01 mg/kg Naloxon s.c. zweimal täglich über 3-5 Tage.

2.10.6. Klinische Wirkungen

Naloxon besitzt in Abwesenheit von Opioiden keine pharmakologische Eigenwirkung (10,21,33,34,46,50,51,94,97,108,174).

Aronski und Kübler (10) applizieren bei Versuchen an Menschen bis zu 4 mg Naloxon pro Versuchsperson intravenös und können keine Veränderungen des psychischen Status oder eine Depression des Atmungssystems feststellen. In Anwesenheit von Opioiden entfaltet Naloxon antagonistische Eigenschaften gegen die Opioidwirkungen. Schweichel et al. (161) anästhesieren 14 Hunde nach Einleitung mit

Pentobarbital mit Alloferin, Halothan, Lachgas und Sauerstoff. Über 90 Minuten werden insgesamt 0.07 mg/kg Fentanyl infundiert. Unmittelbar im Anschluß daran werden den Hunden 0.003 mg/kg Naloxon intravenös appliziert. Innerhalb von 3 Minuten steigen die Herzfrequenz um 43%, der Index des Schlagvolumens um 40%, der Herzindex um 63%, der arterielle Mitteldruck um 26%, der myocardiale Blutfluß und der myocardiale Sauerstoffverbrauch um jeweils 52%. Die übrigen gemessenen Parameter verändern sich nach der Naloxongabe ebenfalls in Richtung der Werte, wie sie vor der Fentanylgabe vorlagen.

Die Naloxongabe an eine Gruppe von Hunden, die kein Fentanyl bekommen hat, bewirkt keine Änderung obiger Werte. Alle von Naloxon hervorgerufenen Veränderungen sind nach 20 Minuten wieder annähernd verschwunden. Eine Naloxonapplikation im Anschluß an Opioidgaben kann beim Menschen Übelkeit, Erbrechen, akute Hyperalgesie, abrupten Blutdruck- und Herzfrequenzanstieg mit Erhöhung des peripheren Widerstandes hervorrufen (54,57,60,86,100,170).

Naloxon antagonisiert nicht nur dem Körper von außen zugeführte, sondern auch körpereigene Opiode. Damit greift Naloxon in die komplexen Mechanismen der opioidergen Steuerungsvorgänge ein. Eine Vielzahl von Forschungsarbeiten beschäftigen sich mit der Rolle der Opiode beim Schockgeschehen und den Verwendungsmöglichkeiten von Naloxon in der Schocktherapie. Mayer et al. (122) berichten über Erfolge bei der Antagonisierung einer Analgesie, die durch Akupunktur oder Elektrostimulation erzeugt wurde.

In der Tiermedizin berichten Gumbel-Ammelounx und Rüsse (75) über klinische Erfahrungen mit Naloxon bei der Therapie der Laktomanie der Hündin. Demnach führt eine 3-5 Tage lang zweimal täglich applizierte Dosis Naloxon von 0.01 mg/kg zum Abklingen der Laktomaniesymptome. Schmid (156) verwendet Naloxon in der Geburtshilfe in der Dosierung 0.02 mg pro Tier i.v. Naloxon vermindert hier bei Welpen die postpartale Hypoxie und erhöht deren Vigilanz unmittelbar nach der Geburt. Die Ursache für die Wirksamkeit von Naloxon in diesem Zusammenhang liegt in dem erhöhten Opioidspiegel im Blut bei Muttertier und Welpen zum Zeitpunkt der Geburt (101). Naloxon antagonisiert ebenfalls die anästhesiebedingten Opioidwirkungen beim Neugeborenen (47,66).

2.10.7. Einfluß auf das Atmungssystem

Zahlreiche Autoren berichten über die Wirksamkeit von Naloxon bei einer opioidinduzierten Beeinträchtigung des Atmungssystems (10,19,33,85,86,95,100,160,181).

Freye et al. (58) verabreichen gesunden, unvorbehandelten Hunden 0.05 mg/kg Fentanyl i.v. 5 Minuten später injizieren sie 0.01 mg/kg Naloxon ebenfalls i.v. Die Atemfrequenz steigt innerhalb von 5 Minuten von 6 auf 93 Atemzüge pro Minute. Naloxon senkt den Kohlendioxid-Partialdruck auf Werte, die unter den Ausgangswerten vor der Fentanylgabe liegen. Der Sauerstoff-Partialdruck steigt ebenfalls auf Werte, die über den Ausgangswerten liegen. Die Wirkung von Naloxon ist 30 Minuten stark genug, um die fentanylbedingte Depression des Atmungssystems zu antagonisieren.

Paddleford und Short (139) applizieren Hunden in Fentanyl-Droperidol-Lachgas-Sauerstoff-Anästhesie 0.4 mg Naloxon i.v. Der arterielle pH-Wert, die Atemfrequenz und die Atemtiefe steigen innerhalb von 5 Minuten an, der arterielle Kohlendioxid-Partialdruck sinkt ab. Über die Dauer der Naloxonwirkung wird keine Aussage gemacht.

Kamp (95) benützt die CO_2 -Antwortkurve als Parameter für eine Depression des Atmungssystems. Eine Naloxoninjektion kann in seinen Versuchen an Menschen eine deutliche Zunahme der Steilheit der CO_2 -Antwortkurve bewirken.

Beubler (19) verabreicht Kaninchen 2 mg/kg Morphin i.v. mit dem Ergebnis einer deutlich verringerten Reaktion des Atmungssystems auf Kohlendioxid. 5 mg/kg Naloxon i.v. heben die Morphinwirkung auf und führen zu einer über den Ausgangswerten liegenden Reaktionsbereitschaft des Atmungssystems auf Kohlendioxid. Naloxon alleine verabreicht führt ebenfalls zu einer Erhöhung der Sensitivität des Atmungssystems gegenüber Kohlendioxid.

Dick et al. (33) untersuchen die Möglichkeiten der klinischen Anwendung von Naloxon am Menschen. Nach einer Kurznarkose mit Opioidanalgetika antagonisieren sie atemdepressorische Erscheinungen mit der titrierenden intravenösen Gabe von Naloxon. Die Einzeldosis beträgt 0.001 mg/kg Naloxon. Der Wirkungseintritt wird anhand des

Anstieges der Atemfrequenz und des Atemminutenvolumens bestimmt. 30 Minuten später werden 0.001-0.005 mg/kg Naloxon intramuskulär injiziert. Über die Beobachtungsdauer von 60 Minuten tritt keine Depression des Atmungssystems auf. Alle Patienten werden zunehmend wacher und sind 60 Minuten nach Operationsende ansprechbar. Die postoperative Analgesie nimmt nicht synchron mit dem Erwachen ab. Dick et al. (33) kommen ähnlich wie Gattiker et al. (65) und Kripke et al. (102) zu dem Ergebnis, daß mit der Titrationsmethode die Depression des Atmungssystems durch Opiode eliminiert werden kann ohne gleichzeitigen Verlust der Analgesie.

3) Eigene Untersuchungen

3.1. Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der opioidantagonistischen Wirksamkeit von Naloxon bei Hunden nach Fentanyl/Droperidol bzw. 1-Polamivet^R/Acetylpromazin Neuroleptanalgesie mit und ohne Zusatzmedikation von Atropin, Thiamylal und Lachgas. Die Untersuchung erfolgt in 2 Teilen. Im ersten Teil wird die Wirksamkeit von Naloxon unter standardisierten Versuchsbedingungen untersucht. Im zweiten Teil wird der Untersuchungsverlauf durch eine mehrstündige Operation mit allen sich daraus ergebenden Begleiterscheinungen mitbestimmt. Im Vordergrund der Untersuchung steht der Einfluß von Naloxon auf das Atmungssystem. Es soll untersucht werden, ob Naloxon eine unter Anästhesiebedingungen auftretende Einschränkung der Atmungsfunktion aufheben kann, wie lange eine eventuell vorhandene Wirkung anhält und ob damit gerechnet werden muß, daß nach dem Abklingen der Naloxonwirkung erneut eine Depression des Atmungssystems auftritt. Von Atemdepression wird dann gesprochen, wenn die Atemfrequenz und/oder der Sauerstoff-Partialdruck oder/und der Oxyhämoglobingehalt im arteriellen Blut unter die Normalwerte absinken, bzw. der arterielle Kohlendioxid-Partialdruck über die Normwerte ansteigt. Daneben werden die Wirkungen von Naloxon auf den Wach- bzw. Schlafzustand erfaßt und die Beeinflussung der Reflexsituation bestimmt.

Die Einflüsse von Naloxon auf das Herz-Kreislaufsystem sollen anhand des systemischen Blutdruckes und der Herzfrequenz beurteilt werden. Aus den gewonnenen Ergebnissen sollen Dosisempfehlungen für die Anwendung von Naloxon in der tiermedizinischen Anästhesiologie abgeleitet werden.

3.2. Untersuchungsgut und Methoden

Die Untersuchung wird in 8 Versuchsgruppen als randomisierte Vergleichsstudie von Naloxon versus Placebo durchgeführt. In einer experimentellen Studie erhalten die Hunde der Versuchsgruppen 5,6,7,8 standardisierte Anästhesien von 60 Minuten Dauer, während in den Versuchsgruppen 1,2,3,4 die klinischen Gegebenheiten die Dauer der Anästhesie bestimmen. Die Hunde werden einer der folgenden Operationen unterzogen: Nieren-, Pankreas-, Knochentransplantation, Implantation einer totalen Hüftgelenksprothese.

Tab 1 : Einteilung der Untersuchungsgruppen

Gruppe	Fentanyl Droperidol	1-Polamivet ^R Acetylpromazin	einstündige standardisierte Untersuchung	mehrstündige klinische Untersuchung	Naloxon	Atropin	Thiamylal	Lachgas
1 F/D/K/180	x			x		x	x	x
2 F/D/N/180	x			x	x	x	x	x
3 P/A/K/180		x		x				x
4 P/A/N/180		x		x	x			x
5 F/D/K/60	x		x			x		
6 F/D/N/60	x		x		x	x		
7 P/A/K/60		x	x					
8 P/A/N/60		x	x		x			

F= Fentanyl, D= Droperidol, P= 1-Polamivet^R, A= Acetylpromazin,
N= Naloxon, K= Kontrolle, 60= einstündige, standardisierte Untersuchung,
180= mehrstündige, klinische Untersuchung.

3.2.1. Medikamente

In den Untersuchungen kommen folgende Medikamente zu Anwendung:

- a) Acepromazin^R: 1 ml der Lösung enthält 10 mg Acetylpromazinbase (entspricht 13.556 mg Acetylpromazinmaleat) (Albrecht)
- b) Atropinsulfat Drobenal^R: 1 ml enthält 0.5 mg Atropinsulfat 1 H₂O (Drobenal Arzneimittel GmbH)
- c) Dehydrobenzperidol^R: 1 ml enthält 2.5 mg Droperidol (Janssen)
- d) Fentanyl Janssen^R: 1 ml enthält 0.05 mg Fentanylbasis (entspricht 0.0785 Fentanyl dihydrogencitrat) (Janssen)
- e) Nalcanti^R: 1 ml enthält 0.4 mg Naloxon-Hydrochlorid-Dihydrat (Du Pont)
- f) 1-Polamivet^R ad us. vet.: 1 ml enthält 2.5 mg 1-Methadonhydrochlorid und 0.125 mg Fenpiperamidhydrochlorid (Hoechst)
- g) Surital^R: 1 Flasche enthält 1.0 g Thiamylal-Natrium als Pulver (Parke-Davis)

3.2.2. Einstündige, standardisierte Untersuchungen

3.2.2.1. Versuchstiere

Die experimentellen Untersuchungen werden an Beagle Hunden beiderlei Geschlechts und unterschiedlichen Alters mit 9.5-25.0 kg Körpergewicht durchgeführt. Die Tiere werden in vollklimatisierten Räumen bei 21°C Lufttemperatur und 70% Luftfeuchtigkeit gehalten. Die Futterration setzt sich aus Standard-Hunde-Trockenfutter (Floxo vom Lande, Milkivit GmbH) und gekochtem Rindfleisch zusammen. Wasser steht ad libitum zur Verfügung.

Die Regelung des Tag-Nacht-Rhythmus übernimmt in den durchweg fensterlosen Stallungen ein automatisches Beleuchtungsprogramm. Nach einem genau festgelegten Plan wird die Lichtintensität zwischen 5.30 Uhr und 13.00 Uhr gesteigert und zwischen 13.00 Uhr und 18.00 Uhr verringert. Die Dunkelperiode dauert von 18.00 Uhr bis 5.30 Uhr.

3.2.2.2. Durchführung der Anästhesie

Den am Versuchstag nüchtern gehaltenen Hunden wird eine Dauerkanüle in die rechte bzw. linke V.cephalica gelegt.

Die jeweils 7 Hunde der Gruppen F/D/N/60 und F/D/K/60 werden mit 0.05-0.1 mg/kg KGW Atropin i.v. prämediziert. Die Einleitung der Anästhesie erfolgt mit Fentanyl und Droperidol auf dem Weg der intravenösen Injektion. Die Neuroleptanalgesie wird nach Wirkung mittels Dauertropfinfusion unterhalten. Die letzte Gabe von Fentanyl und Droperidol erfolgt 45 Minuten nach der Einleitung. 15 Minuten später wird Naloxon bzw. Placebo gegeben. Die Anästhesie bei Hund Nr.2 der Gruppe F/D/K/60 dauert 75 Minuten. Die Placeboinjektion erfolgt 25 Minuten nach der letzten Fentanyl/Droperidol-Gabe.

Die 8 Beagles der Gruppe P/A/N/60 und die 7 Beagles der Gruppe P/A/K/60 erhalten eine Neuroleptanalgesie mit der Kombination 1-Polamivet^R/Acetylpromazin. Ohne Prämedikation werden Neuroleptikum und Analgetikum intravenös verabreicht.

Bei Bedarf wird im Bolus nachinjiziert, letztmalig 15 Minuten vor der Naloxon- bzw. Placebo-Gabe. In der Gruppe P/A/N/60 dauert die Anästhesie in 3 Fällen 75 Minuten lang. In je einem Fall wird 7 bzw. 10 Minuten vor dem Anästhesie-Ende 1-Polamivet^R/Acetylpromazin nachinjiziert. In der Gruppe P/A/K/60 wird die Anästhesie in einem Fall über 75 Minuten erhalten.

Die Kombinationen Fentanyl/Droperidol bzw.

1-Polamivet^R/Acetylpromazin werden jeweils in der Mischspritze appliziert. Das Konzentrationsverhältnis auf Milligramm-Basis ist für Fentanyl/Droperidol 1:50 und für 1-Methadon/Acetylpromazin 1:1.

Tab 2 : Dosierung der Anästhetika in den Gruppen 5,6,7,8,
Mittelwert / +/- Standardabweichung

Gruppe	n	KGW	Anästhesiedauer in Minuten	l-Methadon initial mg/kg	l-Methadon gesamt mg/kg	l-Methadon mg/kg/h
7 P/A/K/60	7	18.8/4.9	62/6	1.10/0.08	1.38/0.16	1.34/0.21
8 P/A/N/60	8	16.4/5.3	66/8	1.18/0.21	1.52/0.17	1.40/0.17
				Fentanyl initial mg/kg	Fentanyl gesamt mg/kg	Fentanyl mg/kg/h
5 F/D/K/60	7	20.3/1.5	62/6	0.046/0.004	0.111/0.022	0.108/0.024
6 F/D/N/60	7	20.3/2.5	60/0	0.029/0.005	0.106/0.020	0.106/0.020

F= Fentanyl, D= Droperidol, P= l-Polamivet^R, A= Acetylpromazin,
N= Naloxon, K= Kontrolle, 60= einstündige, standardisierte Untersuchung.

Alle Hunde werden endotracheal (mit einem Magill-Tubus) intubiert. Die Intubation erfolgt erst dann, wenn Abwehrreaktionen nicht mehr vorliegen. Unter sterilen Bedingungen wird ein Silikonkatheter zur direkten Blutdruckmessung und zur Abnahme von arteriellen Blutproben über die Arteria carotis communis dextra bzw. sinistra in den Aortenbogen verlegt. Der Katheter wird mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllt und mit einem elastischen Netzverband geschützt. Die in der Vena cephalica verweilende Dauerkanüle dient zur Injektion der Anästhetika und zur Abnahme von venösen Blutproben. Nach der Operation werden die Tiere für die weitere Dauer der Untersuchungen in einen ruhigen, klimatisierten Raum gebracht.

3.2.2.3. Antagonisierung

Den Hunden der Gruppen F/D/N/60 und P/A/N/60 wird nach Ablauf der Anästhesiezeit Naloxon in fraktionierten Gaben intravenös verabreicht. Zur Dosisfindung erhalten 4 Hunde der Gruppe F/D/N/60 Naloxon in 0.1 mg Schritten , 2 Hunden wird Naloxon in 0.04 mg Schritten injiziert. Ein Hund der Gruppe F/D/N/60 und alle Hunde der Gruppe P/A/N/60 erhalten Naloxon in 0.02 mg Schritten. Zwischen den einzelnen Titrationsdosen

wird 60-120 Sekunden gewartet, um einen Wirkungseintritt feststellen zu können. Als Zeichen dafür werden eine deutliche Abwehr gegen den endotrachealen Tubus, das Heben des Kopfes und eine Verbesserung der Atmungstätigkeit durch Zunahme der Atemfrequenz und/oder eine Vertiefung der Atemzüge gewertet.

Die Tiere der beiden Kontrollgruppen erhalten anstatt Naloxon eine aliquote Menge an physiologischer Kochsalzlösung intravenös injiziert.

3.2.3. Mehrstündige, klinische Untersuchungen

3.2.3.1. Versuchstiere

Für die Untersuchungen in den Versuchsgruppen 1, 2, 3, 4 stehen 31 ausgewachsene Mischlingshunde beiderlei Geschlechts mit einem Körpergewicht zwischen 14 und 38 kg zur Verfügung. Die Haltungsbedingungen entsprechen den unter Punkt 3.2.2.1 geschilderten.

3.2.3.2. Durchführung der Anästhesie

3.2.3.2.1. Anästhesie mit Fentanyl und Droperidol

Die 16 Hunde der Gruppen F/D/N/180 und F/D/K/180 erhalten eine Anästhesie mit folgenden Komponenten:

Atropin, Thiamylal, Fentanyl, Droperidol, Lachgas und Sauerstoff. Den am Versuchstag nüchtern gehaltenen Hunden wird nach dem Legen einer Dauerkanüle in die rechte bzw. linke V.cephalica 0.05-0.1 mg/kg Atropin intravenös injiziert. 5 Minuten später wird die Hälfte der empfohlenen Menge von 17.4 mg/kg KGW Thiamylal zügig intravenös appliziert. Mit dem Eintreten der Intubationstoleranz wird die langsam fortgeführte Verabreichung beendet. Alle Tiere werden mit einem Magill-Tubus endotracheal intubiert. Die Unterhaltung der Anästhesie erfolgt mit Fentanyl und Droperidol im Verhältnis 1:50 bezogen auf Milligrammbasis.

Tab 3 : Dosierung der Anästhetika in den Gruppen 1,2
Mittelwert / +/- Standardabweichung

Gruppe	n	KGW	Anästhesiedauer in Minuten	Thiamylal mg/kg	Fentanyl gesamt mg/kg	Fentanyl mg/kg/h
1 F/D/K/180	8	29.2/6.4	206/24	20.2/2.4	0.064/0.015	0.018/0.003
2 F/D/N/180	8	27.0/3.6	225/42	22.7/6.0	0.064/0.028	0.019/0.006

F= Fentanyl, D= Droperidol, N= Naloxon, K= Kontrolle,
180= mehrstündige, klinische Untersuchung.

Für die Dauer der Operation werden die Tiere mit einem Lachgas/Sauerstoff-Gemisch (65%:35%) beatmet (Dräger Servo Ventilator 900, offenes System, Beatmungsdruck 12-15 cm H₂O, Atemfrequenz 20min⁻¹).

Ein Absinken des Base Excess im arteriellen Blut wird durch Natriumbicarbonat (8.4%) gemäß der Formel:
-BE x 0.3 x kg KGW = ml 8.4%-Natriumbicarbonat
ausgeglichen. 15 Minuten vor Operationsende erfolgt die letzte Fentanyl/Droperidol- Gabe. Die Lachgas/Sauerstoff-Beatmung wird nach einer 5 Minuten dauernden Sauerstoffdusche auf Raumluftbeatmung umgestellt. 1 Minute später werden die Tiere vom Respirator getrennt. Naloxon oder Placebo wird injiziert.

Gleich zu Beginn der Operation verlegt der jeweilige Operateur einen arteriellen Katheter in die Arteria carotis communis dextra bzw. sinistra und einen venösen Katheter in die Vena jugularis externa dextra bzw. sinistra. Beide Katheter dienen für die Dauer der Untersuchung zur Entnahme arterieller bzw. venöser Blutproben. Über den arteriellen Katheter wird zusätzlich der Blutdruck gemessen.

3.2.3.2.2. Anästhesie mit 1-Polamivet^R und Acetylpromazin

Die 15 Hunde der Gruppen P/A/N/180 und P/A/K/180 erhalten nach dem Legen einer Dauerkanüle in die rechte bzw. linke V. cephalica 1-Polamivet^R und Acetylpromazin in der Mischspritze intravenös verabreicht. Die Injektionslösung enthält 1-Methadonhydrochlorid und Acetylpromazin im Verhältnis 1:1 auf Milligrammbasis. Die Tiere werden

intubiert, sobald die Reflexsituation es zuläßt und für die Dauer der Operation mit einem Lachgas/Sauerstoff-Gemisch (65%:35%) beatmet (siehe Punkt 3.2.3.2.1.). Nach Bedarf werden 1-Polamivet^R und Acetylpromazin intravenös nachgegeben.

Tab 4 : Dosierung der Anästhetika in den Gruppen 3,4
Mittelwert / +/- Standardabweichung

Gruppe	n	KGW	Anästhesiedauer in Minuten	1-Methadon initial mg/kg	1-Methadon gesamt mg/kg	1-Methadon mg/kg/h
3 P/A/K/180	8	25.5/8.0	181/26	1.06/0.16	2.28/0.28	0.76/0.28
4 P/A/N/180	7	21.1/4.6	189/71	1.07/0.14	2.10/0.72	0.75/0.44

P= 1-Polamivet^R, A= Acetylpromazin, N= Naloxon, K= Kontrolle,
180= mehrstündige, klinische Untersuchung.

Ein Absinken des Base Excess wird wie unter Punkt 3.2.3.2.1. beschrieben korrigiert. 15 Minuten vor dem Operationsende erfolgt die letzte Anästhetikaapplikation und die Lachgas/Sauerstoff-Beatmung wird nach einer Sauerstoffdusche auf Raumlufbeatmung umgestellt. 1 Minute später werden die Tiere vom Respirator getrennt. Naloxon oder Placebo wird injiziert. Allen Tieren wird zu Beginn der Operation ein arterieller Katheter in die Arteria carotis communis dextra bzw. sinistra und ein venöser Katheter in die Vena jugularis externa dextra bzw. sinistra implantiert. Über die Katheter werden die Blutproben entnommen und der Blutdruck gemessen.

3.2.3.3. Antagonisierung

Nach Operationsende erhalten die Hunde der Gruppen F/D/N/180 und P/A/N/180 Naloxon in fraktionierten Gaben intravenös appliziert. Zur Dosisfindung wird in der Gruppe F/D/N/180 Naloxon 2 Hunden in 0.4 mg Titrationsdosen, 2 Hunden in 0.1 mg, 2 Hunden in 0,04 mg und 2 Hunden in 0.02 mg Titrationsdosen verabreicht. Alle Hunde der Gruppe P/A/N/180 erhalten Naloxon in 0.02 mg Titrationsschritten. Den beiden Kontrollgruppen wird physiologische Kochsalzlösung anstatt Naloxon gegeben. Das weitere Vorgehen entspricht dem in Punkt 3.2.2.3.

3.2.4. Meßparameter

3.2.4.1. Herz-Kreislauf-System

Systolischer und diastolischer Blutdruck werden über einen elektromagnetischen Druckaufnehmer (American Optical Model 5145) und einen Druckverstärker (American Optical A/V Pressure Monitor) direkt im Aortenbogen registriert. Die Herzfrequenz wird anhand der EKG-Aufzeichnung ausgezählt.

3.2.4.2. Atmungssystem

Die Atemfrequenz und die Atemtiefe ergeben sich aus dem Auszählen bzw. der Beurteilung der Thoraxbewegungen. Für die Blutgasanalyse siehe 3.2.6.

3.2.4.3. Anästhesiebedingte Veränderungen am Auge

Im Sinne des Güdel'schen Schemas zur Beurteilung der Narkosetiefe werden Nickhautvorfall und Bulbusrotation registriert. Ein Nickhautvorfall liegt solange vor, wie das 3. Augenlid einen Teil der Hornhaut bedeckt. Von Bulbusrotation wird dann nicht gesprochen, wenn die Iris zentral in der Augenöffnung liegt.

3.2.4.4. Relaxation

Die Spannung der Kiefermuskulatur wird durch manuelles Öffnen der Fangspalte bestimmt. Festgehalten wird der Moment, von dem an der Tonus der Kiefermuskulatur das Öffnen der Maulspalte deutlich erschwert.

Die Gliedmaßenrelaxation ist dann verschwunden, wenn das passive Strecken einer Gliedmaße nur gegen einen spürbaren Widerstand des Tieres möglich ist.

3.2.4.5. Berührungsreflexe

Berührungsreflexe sind Lidreflex, Ohrblasreflex, Zwischenzehenreflex,

Schluckreflex, Hustenreflex und Hautsensibilitätsreflex. Der Lidreflex wird durch Berühren der Augenlider mit der Fingerspitze, der Ohrblasreflex durch heftiges Blasen in die Ohrmuschel, der Zwischenzehenreflex durch Kneifen des Zwischenzehenbereiches ermittelt. Als positive Reaktion gilt im Falle des Lidreflexes ein Lidschlag bzw. das Zusammenkneifen der Augenlider, im Falle des Ohrblasreflexes Kopfschütteln oder deutliches Bewegen der Ohrmuschel und im Falle des Zwischenzehenreflexes das Zurückziehen der entsprechenden Gliedmaße. Der Schluckreflex wird bei spontaner Bewegung des subcutanen Schildknorpels als positiv gewertet. Der Hustenreflex wird dann als positiv gewertet, wenn ein Tier den endotrachealen Tubus spontan aushustet, oder wiederholte Intubationsversuche eine Hustenreaktion provozieren. Das Kneifen mit einer Pinzette an verschiedenen Körperregionen ergibt Hinweise auf das Vorhandensein der Hautsensibilität. Ein Bewegen der irritierten Haut- bzw. Körperregion wird als positiv gewertet.

3.2.4.6. Dem Willen unterworfenen Reaktionen

Mit akustischen Signalen (Pfeiffen, Klatschen, Rufen, Schlüsselrasseln) wird versucht, die Tiere zu wecken. Das erste Heben des Kopfes und Aufstehversuche werden registriert, ebenso der Zeitpunkt des Wiedereintretens des Stehvermögens. Eine Ansprechbarkeit - als vierter Parameter - liegt dann vor, wenn ein Hund auf nicht schmerzhaft Berührung oder akustische Reize mit Aufmerksamkeit reagiert, die sich in interessiertem, wachem Blick, reizbezogenem Ohrenspiel oder reizbezogenem Kopfheben zeigen kann.

3.2.5. Meßzeitpunkte

Zu 13 Meßzeitpunkten werden jeweils alle oben genannten Parameter bestimmt. Der Zeitpunkt 0 Minuten liegt unmittelbar vor Anästhesieende und steht für den Zustand des Tieres während der Anästhesie. Gleichzeitig mit der Naloxon- bzw. Placebo-Gabe beginnt eine 240-minütige Untersuchungsperiode mit den folgenden Meßzeitpunkten

angegeben in Minuten: 1, 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240.

Für die Gruppen F/D/N/60, F/D/N/180 und F/D/K/180 wird zusätzlich 30 und 15 Minuten, für die Gruppe P/A/N/60 zusätzlich 15 Minuten vor dem Anästhesieende gemessen.

Anästhesieende heißt in den Gruppen F/D/N/180, F/D/K/180, P/A/N/180 und P/A/K/180 unmittelbar vor der Sauerstoffdusche, in den übrigen Gruppen 60 Minuten nach der Anästhesieeinleitung. Für die Fälle, bei denen eine 60-Minuten dauernde Anästhesie nicht eingehalten werden kann, wird eine Verlängerung auf 75 Minuten vorgesehen.

3.2.6. Analyse der Blutproben

Die arteriellen und venösen Blutproben werden mit einem IL System 1302 pH/bloodgas analyzer und einem IL Oxymeter 282 (beides Instrumentation Laboratory) analysiert. Die bestimmten Parameter sind:

Sauerstoff-Partialdruck (PaO_2 und PvO_2), pH-Wert (pH_a und pH_v), Kohlendioxid-Partialdruck (PaCO_2 und PvCO_2), Base Excess (BE_a und BE_v), aktuelles Standard-Bicarbonat (HCO_3^- $_a$ und HCO_3^- $_v$), Oxyhämoglobin-Gehalt (HbO_2 $_a$ und HbO_2 $_v$) und Hämoglobin-Gehalt (Hb_a und Hb_v) im Blut.

3.2.7. Besonderheiten

Unter diesen Punkt fallen alle beobachteten Vorkommnisse, die nicht unter die oben aufgeführten Punkte einzuordnen sind.

Dazu gehören: Miktion, Defäkation, Salivation, Emesis, Vokalisation, Exzitation, Spasmen, Verhaltensänderungen.

Atmet ein Versuchstier mit einer Frequenz von über 80 Atemzügen pro Minute mit aufgezogenen Lefzen und aus dem Fang hängender Zunge, wird von Hechelatmung gesprochen und dies als Besonderheit notiert.

3.2.8. Zusammenfassung der Meßparameter

Systolischer Aortendruck:	Pa syst	(mm Hg)
Diastolischer Aortendruck:	Pa diast	(mm Hg)
Herzfrequenz:		(min ⁻¹)
Atemfrequenz:		(min ⁻¹)
Arterieller und venöser Sauerstoff-Partialdruck:		
	PaO ₂ bzw. PvO ₂	(mm Hg)
Arterieller und venöser Kohlendioxid-Partialdruck:		
	PaCO ₂ bzw. PvCO ₂	(mm Hg)
Arterieller und venöser pH-Wert:	pHa bzw. pHv	(-log H ⁺)
Arterieller und venöser Base Excess:		
	BEa bzw. BEv	(mMol/l)
Arterielles und venöses Standard-Bicarbonat:		
	HCO ₃ ⁻ a bzw. HCO ₃ ⁻ v	(mMol/l)
Arterieller und venöser Oxyhämoglobin-Gehalt:		
	HbO ₂ a bzw. HbO ₂ v	(%)
Arterieller und venöser Hämoglobin-Gehalt:		
	Hba bzw. Hbv	(g%)
Nickhautvorfall geht zurück	(min nach der Injektion von Naloxon bzw. Placebo)	
Bulbusrotation geht zurück	(min nach der Injektion von Naloxon bzw. Placebo)	
Kieferspannung setzt ein	- " -	
Gliedmaßenrelaxation geht zurück	- " -	
Lidreflex setzt ein	- " -	
Ohrblasreflex setzt ein	- " -	
Zwischenzehenreflex setzt ein	- " -	
Hustenreflex setzt ein	- " -	
Schluckreflex setzt ein	- " -	
Hautsensibilität setzt ein	- " -	
Erstes Kopfhoben	- " -	
Erster Aufstehversuch	- " -	
Stehvermögen setzt ein	- " -	
Ansprechbarkeit setzt ein	- " -	
Intubationstoleranz geht zurück	- " -	

3.2.9. Statistische Auswertung

Für die Meßparameter Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck, Atemfrequenz, PaO_2 , PvO_2 , PaCO_2 , PvCO_2 , pH_a , pH_v , $\text{HCO}_3^-_a$, $\text{HCO}_3^-_v$, BE_a , BE_v , HbO_2_a , HbO_2_v , Hb_a und Hb_v werden für alle Meßzeitpunkte der Mittelwert und der Standardfehler berechnet.

In der statistischen Untersuchung werden jeweils 2 Versuchsgruppen miteinander verglichen. Davon wird eine Gruppe mit Naloxon, die zugehörige zweite Gruppe mit Placebo behandelt.

Verglichen werden:

Gruppe F/D/N/180 mit Gruppe F/D/K/180

Gruppe P/A/N/180 mit Gruppe P/A/K/180

Gruppe F/D/N/60 mit Gruppe F/D/K/60

Gruppe P/A/N/60 mit Gruppe P/A/K/60

Der Vergleich wird für jeden Parameter und jeden Meßzeitpunkt einzeln durchgeführt. Verwendet wird der U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney, ein verteilungsfreier Test für den Vergleich von unabhängigen Stichproben. Das Signifikanzniveau liegt bei 5% bzw. 1%. In der Darstellung und Besprechung der Ergebnisse wird von signifikanten Unterschieden gesprochen ohne Differenzierung des Signifikanzniveaus. In den Berechnungen der Parameter Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck werden alle untersuchten Tiere berücksichtigt. Für die übrigen Parameter bleiben die Hunde unberücksichtigt, die in der Untersuchungszeit Hechelatmung zeigen.

Für die Parameter Nickhautvorfall, Bulbusrotation, Kieferspannung, Gliedmaßenrelaxation, Lidreflex, Ohrblasreflex, Zwischenzehenreflex, Hustenreflex, Schluckreflex, Hautsensibilität, Kopfheben, Aufstehversuch, Stehvermögen, Ansprechbarkeit und Intubationstoleranz werden die oben definierten Zeitpunkte notiert. Für jede Gruppe getrennt werden für die auswertbaren Tiere der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet. Die Unterschiede zwischen den Gruppen werden wie bereits beschrieben mit dem U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney ermittelt.

Berücksichtigt werden nur die Mittelwerte, die sich aus mindestens 6 Einzelmessungen zusammensetzen.

3.3. Ergebnisse

3.3.1. Herz-Kreislauf-System

3.3.1.1. Herzfrequenz (min^{-1})

Tabelle 5 Seite 55, Abbildung 1 Seite 53

Die Herzfrequenz steigt 1 Minute nach der Naloxoninjektion in den Gruppen P/A/N/60 und F/D/N/60 auf 173.9 ± 13.6 bzw. 151.5 ± 9.5 an. Der Anstieg ist in der Gruppe P/A/N/60 zum Zeitpunkt 1 Minute signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe. 45 Minuten später hat die Herzfrequenz hier ihr ursprüngliches Niveau mit 133.9 ± 14.4 wieder erreicht. In der Gruppe F/D/N/60 ist die Herzfrequenz mit 118.8 ± 5.4 bereits 5 Minuten nach der Naloxoninjektion wieder auf den Ausgangswert zurückgefallen.

In den Gruppen P/A/K/180, P/A/N/180, F/D/K/180 und F/D/N/180 steigt die Herzfrequenz kurzfristig an, um in der Folgezeit abzufallen.

In den Gruppen P/A/K/60, und F/D/K/60 fällt die Herzfrequenz kontinuierlich.

3.3.1.2. Systolischer Blutdruck (mm Hg)

Tabelle 6 Seite 56, Abbildung 2 Seite 54

Der systolische Blutdruck steigt in den Gruppen P/A/N/60, F/D/K/60, F/D/N/60, P/A/N/180, F/D/K/180 und F/D/N/180 nach der Placebo- bzw. Naloxongabe kurzfristig an, um zwischen der 15. und der 60. Minute wieder auf den Ausgangswert abzufallen. In den Gruppen F/D/N/180, F/D/N/60 und P/A/N/60 liegt der systolische Blutdruck der Naloxongruppe deutlich niedriger als in den dazugehörigen Kontrollgruppen. Dieser Unterschied ist in der Gruppe F/D/N/180 zu den Zeitpunkten 180 und 240 Minuten, in der Gruppe F/D/N/60 zu den Zeitpunkten 0, 15 und 45 Minuten und in der Gruppe P/A/N/60 zum Zeitpunkt 60 Minuten nach der Injektion von Naloxon signifikant. In der Gruppe P/A/N/60 steigt der systolische Blutdruck ab der 45. Minute

nach der Naloxoninjektion kontinuierlich an (45 Minuten-Wert: 107.5 +/- 5.2; 240 Minuten-Wert: 125.6 +/- 2.6). In der Gruppe P/A/K/60 steigt der Blutdruck über die Versuchszeit kontinuierlich an. In der Gruppe P/A/K/180 fällt der Blutdruck bis zur 30. Minute ab (110.8 +/- 2.9) und steigt in der Folgezeit an.

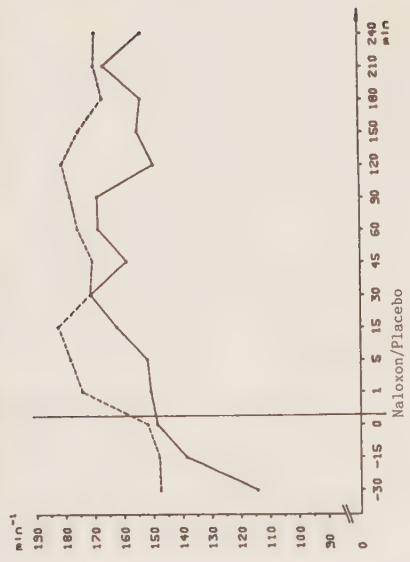
3.3.1.3. Diastolischer Blutdruck (mm Hg)

Tabelle 7 Seite 56

Der diastolische Blutdruck steigt in allen Naloxongruppen 1 Minute nach der Naloxongabe deutlich, aber nicht signifikant an. Er erreicht zwischen der 15. und der 45. Minute nach der Naloxoninjektion erneut sein Ausgangsniveau. Im übrigen verhält sich der diastolische Blutdruck wie der systolische Blutdruck.

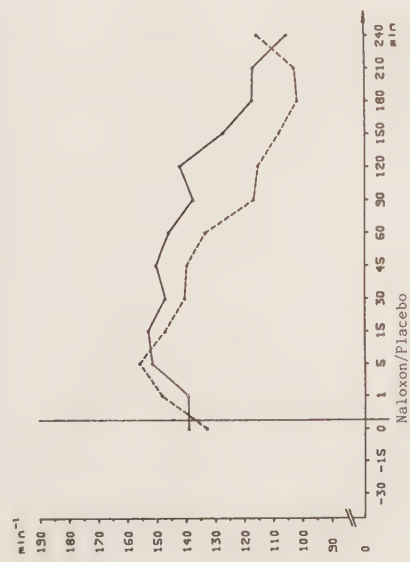
— F/D/K/180 n = 8
--- F/D/N/180 n = 8

Herzfrequenz



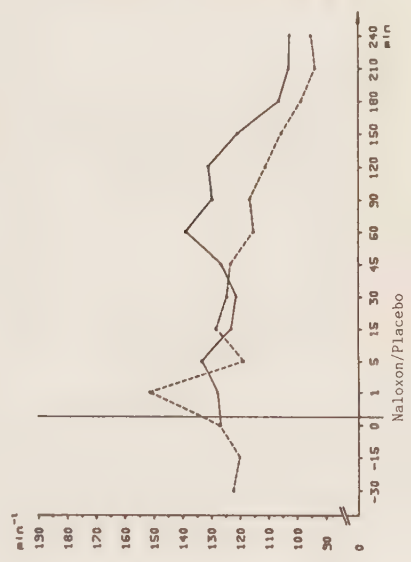
— P/A/K/180 n = 8
--- P/A/N/180 n = 7

Herzfrequenz



— F/D/K/60 n = 7
--- F/D/N/60 n = 7

Herzfrequenz



— P/A/K/60 n = 7
--- P/A/N/60 n = 8

Herzfrequenz

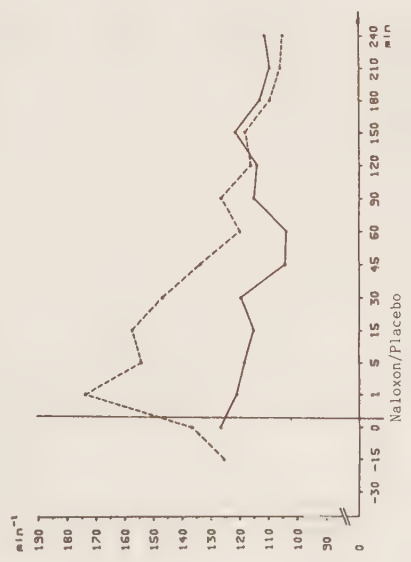


Abb. 1 :

Die Einteilung der x-Achse entspricht nicht dem zeitlichen Abstand der Meßzeitpunkte,
F= Fentanyl, D= Droperidol, P= 1-Polamivet, A= Acetylpromazin, N= Naloxon, K= Kontrolle; 60= einstündige, standardisierte Untersuchung; 180= mehrstündige, klinische Untersuchung

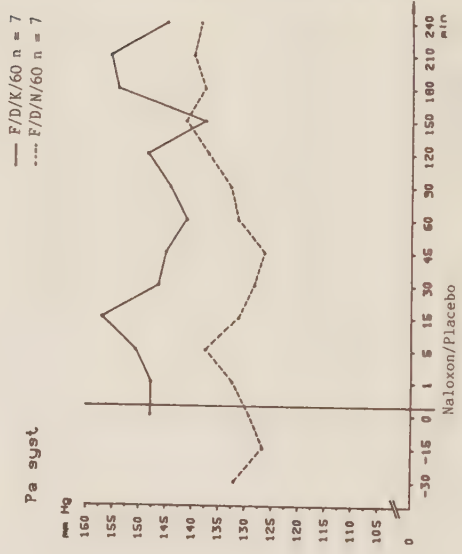
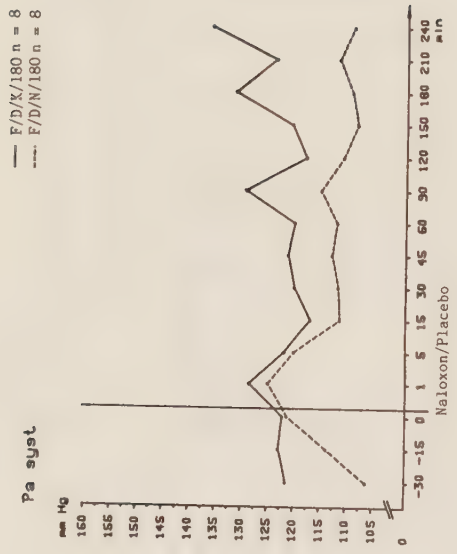
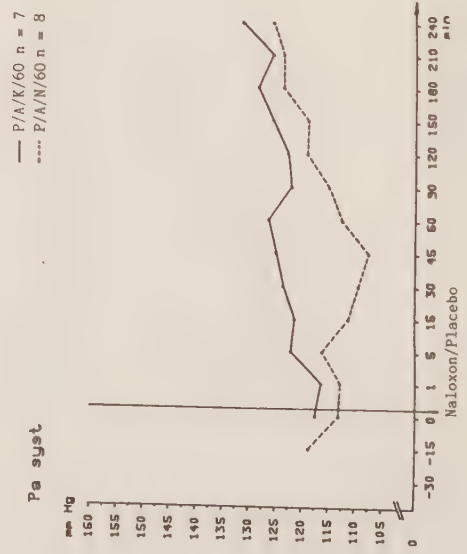
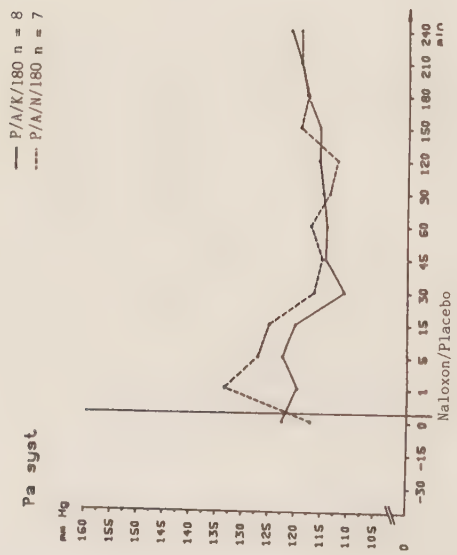


Abb. 2 :
Die Einteilung der x-Achse entspricht nicht dem zeitlichen Abstand der Meßzeitpunkte.
F= Fentanyl, D= Droperidol, P= 1-Polamivet, A= Acetylpromazin, N= Naloxon, K= Kontrolle; 60= einstündige, standardisierte Untersuchung; 180= mehrstündige, klinische Untersuchung.

Tab. 5

Herzfrequenz - Mittelwerte ± Standardfehler (min^{-1})

Zeitpunkt (min)	F/D/K/60 n = 7	Signi- fikanz	F/D/N/60 n = 7	P/A/K/60 n = 7	Signi- fikanz	P/A/N/60 n = 8
- 30	-	-	122,4 ± 5,6	-	-	125,8 ± 11,1
- 15	-	-	120,2 ± 6,7	126,9 ± 8,8	-	136,9 ± 7,3
0	126,9 ± 11,7	-	127,3 ± 10,7	121,3 ± 10,7	*	129,9 ± 13,6
5	128,0 ± 13,6	-	151,5 ± 8,5	118,4 ± 7,0	-	164,4 ± 17,3
15	133,3 ± 11,2	-	118,8 ± 5,4	115,3 ± 9,7	-	127,6 ± 17,9
30	123,0 ± 8,0	-	128,3 ± 4,8	119,3 ± 7,7	-	133,0 ± 11,4
45	121,3 ± 4,8	-	124,6 ± 6,0	104,3 ± 7,2	-	130,1 ± 11,2
60	126,6 ± 8,1	-	123,1 ± 9,0	115,3 ± 12,7	-	120,7 ± 16,7
90	138,7 ± 8,5	-	115,1 ± 7,8	103,9 ± 7,2	-	116,3 ± 15,6
120	129,6 ± 8,4	-	116,6 ± 9,6	141,1 ± 14,3	-	182,5 ± 15,2
150	131,0 ± 8,6	-	111,0 ± 11,7	121,7 ± 14,3	-	109,5 ± 10,7
180	120,7 ± 7,4	-	105,4 ± 6,1	113,0 ± 9,5	-	105,0 ± 10,2
210	106,3 ± 4,4	-	98,6 ± 4,0	109,6 ± 7,1	-	-
240	102,8 ± 7,5	-	93,7 ± 3,9	111,3 ± 8,3	-	-
	102,5 ± 7,9	-	95,1 ± 4,9	-	-	-

Zeitpunkt (min)	F/D/K/180 n = 8	Signi- fikanz	F/D/N/180 n = 8	P/A/K/180 n = 8	Signi- fikanz	P/A/N/180 n = 7
- 30	-	-	147,5 ± 11,8	-	-	-
- 15	114,3 ± 12,7	-	147,9 ± 13,6	139,3 ± 11,3	-	133,0 ± 17,5
0	138,6 ± 18,6	-	151,9 ± 13,6	132,0 ± 18,0	-	148,4 ± 15,7
5	186,6 ± 15,2	-	174,2 ± 15,4	151,8 ± 19,0	-	156,0 ± 17,4
15	150,7 ± 11,9	-	178,1 ± 13,6	153,0 ± 14,1	-	147,1 ± 11,2
30	151,9 ± 10,6	-	182,3 ± 17,5	147,3 ± 15,5	-	140,6 ± 13,2
45	162,3 ± 14,9	-	171,3 ± 13,5	150,4 ± 13,8	-	139,9 ± 14,9
60	171,3 ± 6,9	-	170,4 ± 13,1	146,0 ± 14,5	-	133,7 ± 17,2
90	168,5 ± 9,9	-	175,5 ± 12,4	137,6 ± 11,9	-	116,7 ± 14,5
120	168,8 ± 8,7	-	178,0 ± 10,9	142,3 ± 10,7	-	115,3 ± 16,9
150	149,3 ± 9,0	*	180,6 ± 9,0	127,3 ± 8,0	-	108,0 ± 15,7
180	154,8 ± 9,3	-	174,7 ± 13,2	117,3 ± 4,9	-	101,7 ± 15,0
210	153,4 ± 11,1	-	166,5 ± 9,9	117,0 ± 5,2	-	102,9 ± 14,3
240	166,1 ± 10,0	-	169,4 ± 12,3	105,3 ± 4,0	-	115,6 ± 21,3
	153,2 ± 19,6	-	169,0 ± 8,1	-	-	-

Tab. 6

Pa syst. - Mittelwerte $\pm$ Standardfehler (minig)

Zeitpunkt (min)	F/D/K/60 n = 7	Signifikanz	F/D/N/60 n = 7	P/A/K/60 n = 7	Signifikanz	P/A/N/60 n = 8
- 30	-	-	132,0 $\pm$ 6,6	-	-	118,8 $\pm$ 7,2
- 15	-	-	126,7 $\pm$ 4,0	117,6 $\pm$ 5,7	-	113,1 $\pm$ 3,4
0	147,9 $\pm$ 6,5	=	129,3 $\pm$ 5,4	116,4 $\pm$ 5,9	-	112,9 $\pm$ 5,3
1	147,9 $\pm$ 7,1	-	132,5 $\pm$ 4,0	116,3 $\pm$ 4,9	-	116,3 $\pm$ 4,9
5	150,7 $\pm$ 6,9	=	137,5 $\pm$ 7,8	122,1 $\pm$ 4,2	-	121,4 $\pm$ 4,2
15	157,1 $\pm$ 10,2	-	131,1 $\pm$ 2,6	121,4 $\pm$ 5,1	-	111,3 $\pm$ 3,6
30	146,4 $\pm$ 6,6	*	128,3 $\pm$ 4,1	123,6 $\pm$ 5,4	-	109,4 $\pm$ 3,5
45	145,0 $\pm$ 6,4	*	126,4 $\pm$ 3,6	125,0 $\pm$ 5,9	-	107,5 $\pm$ 5,2
60	141,1 $\pm$ 6,4	-	131,4 $\pm$ 4,5	126,4 $\pm$ 5,4	*	112,5 $\pm$ 3,8
90	144,3 $\pm$ 7,2	-	132,9 $\pm$ 4,7	122,1 $\pm$ 5,1	-	115,0 $\pm$ 4,1
120	148,6 $\pm$ 7,4	-	137,1 $\pm$ 3,6	122,9 $\pm$ 2,1	-	119,2 $\pm$ 4,5
140	137,7 $\pm$ 6,4	-	141,4 $\pm$ 3,9	125,7 $\pm$ 4,8	-	119,0 $\pm$ 2,1
180	154,3 $\pm$ 6,1	-	137,9 $\pm$ 3,6	128,6 $\pm$ 4,2	-	123,8 $\pm$ 2,6
210	155,7 $\pm$ 5,7	-	140,0 $\pm$ 3,9	125,7 $\pm$ 3,0	-	123,8 $\pm$ 2,8
240	145,0 $\pm$ 5,0	-	136,6 $\pm$ 5,6	131,4 $\pm$ 3,6	-	125,6 $\pm$ 2,6

Tab. 7

Pa diast. - Mittelwerte $\pm$ Standardfehler (minig)

Zeitpunkt (min)	F/D/K/60 n = 7	Signifikanz	F/D/N/60 n = 7	P/A/K/60 n = 7	Signifikanz	P/A/N/60 n = 8
- 30	-	-	90,0 $\pm$ 6,5	-	-	68,8 $\pm$ 5,9
- 15	-	-	85,8 $\pm$ 5,4	80,0 $\pm$ 2,9	-	70,6 $\pm$ 3,9
0	85,7 $\pm$ 5,3	-	83,6 $\pm$ 5,0	80,7 $\pm$ 2,8	-	80,0 $\pm$ 5,1
1	85,7 $\pm$ 4,8	-	96,7 $\pm$ 4,2	80,7 $\pm$ 3,4	-	82,5 $\pm$ 5,5
5	87,9 $\pm$ 4,1	-	90,0 $\pm$ 9,4	78,6 $\pm$ 2,8	-	75,0 $\pm$ 4,3
15	90,7 $\pm$ 3,5	-	87,9 $\pm$ 4,2	79,3 $\pm$ 3,8	-	72,5 $\pm$ 4,9
30	90,7 $\pm$ 2,3	-	84,3 $\pm$ 4,3	79,3 $\pm$ 3,8	-	70,0 $\pm$ 4,1
45	89,3 $\pm$ 0,7	-	85,0 $\pm$ 4,2	80,0 $\pm$ 2,9	-	75,0 $\pm$ 4,9
60	90,0 $\pm$ 1,9	-	87,9 $\pm$ 2,9	80,0 $\pm$ 2,9	-	75,0 $\pm$ 4,9
90	86,4 $\pm$ 1,8	-	85,0 $\pm$ 3,8	80,0 $\pm$ 3,1	-	76,4 $\pm$ 2,8
120	86,4 $\pm$ 1,8	-	90,0 $\pm$ 2,2	85,0 $\pm$ 2,9	-	78,3 $\pm$ 4,8
150	92,9 $\pm$ 2,9	-	91,4 $\pm$ 3,9	83,6 $\pm$ 3,2	-	83,1 $\pm$ 4,1
180	91,4 $\pm$ 1,8	-	90,7 $\pm$ 2,8	86,4 $\pm$ 1,8	-	84,8 $\pm$ 2,9
210	95,7 $\pm$ 2,0	-	90,0 $\pm$ 4,1	82,9 $\pm$ 1,8	-	85,0 $\pm$ 3,5
240	92,1 $\pm$ 1,5	-	92,1 $\pm$ 6,8	84,3 $\pm$ 1,7	-	83,8 $\pm$ 3,1

Tab. 8

Pa syst. - Mittelwerte $\pm$ Standardfehler (minig)

Zeitpunkt (min)	F/D/K/60 n = 7	Signifikanz	F/D/N/60 n = 7	P/A/K/60 n = 7	Signifikanz	P/A/N/60 n = 8
- 30	-	-	106,3 $\pm$ 4,2	-	-	79,9 $\pm$ 4,4
- 15	-	-	113,8 $\pm$ 4,2	117,1 $\pm$ 2,6	-	93,9 $\pm$ 5,0
0	122,9 $\pm$ 6,4	-	121,3 $\pm$ 9,5	133,6 $\pm$ 3,7	-	95,0 $\pm$ 7,1
1	128,1 $\pm$ 8,2	-	125,0 $\pm$ 5,6	127,1 $\pm$ 5,4	-	95,1 $\pm$ 7,1
5	121,9 $\pm$ 10,4	-	120,0 $\pm$ 8,0	125,0 $\pm$ 6,6	-	89,3 $\pm$ 6,1
15	116,9 $\pm$ 5,6	-	111,3 $\pm$ 7,4	116,4 $\pm$ 6,4	-	87,1 $\pm$ 7,4
30	120,0 $\pm$ 6,4	-	111,6 $\pm$ 7,4	115,0 $\pm$ 6,5	-	88,7 $\pm$ 6,6
45	121,3 $\pm$ 6,7	-	114,9 $\pm$ 4,2	111,1 $\pm$ 6,4	-	88,7 $\pm$ 6,6
60	120,0 $\pm$ 5,7	-	111,9 $\pm$ 4,2	113,6 $\pm$ 3,9	-	84,3 $\pm$ 3,6
90	129,4 $\pm$ 5,5	-	115,0 $\pm$ 3,9	112,1 $\pm$ 3,1	-	87,1 $\pm$ 4,5
120	117,9 $\pm$ 6,7	-	108,6 $\pm$ 4,9	115,3 $\pm$ 2,8	-	87,1 $\pm$ 4,5
150	120,6 $\pm$ 8,0	*	108,1 $\pm$ 3,9	111,9 $\pm$ 3,1	-	85,7 $\pm$ 6,9
180	131,4 $\pm$ 7,4	-	109,2 $\pm$ 4,7	115,3 $\pm$ 3,6	-	85,7 $\pm$ 6,9
210	123,8 $\pm$ 6,0	-	111,7 $\pm$ 4,0	115,3 $\pm$ 4,2	-	90,0 $\pm$ 6,2
240	136,0 $\pm$ 7,0	*	108,9 $\pm$ 6,0	119,3 $\pm$ 5,2	-	-

3.3.2. Atmungssystem

3.3.2.1. Atemfrequenz (min^{-1})

Tabelle 8 Seite 67, Abbildung 3 Seite 63

Die Atemfrequenz liegt in den Gruppen F/D/N/180 und P/A/N/180 bis zur 15. Minute nach der Naloxoninjektion deutlich höher als in den Kontrollgruppen. Die Differenz ist im Vergleich der Gruppe P/A/N/180 mit der dazugehörigen Kontrollgruppe zum Zeitpunkt 1 Minute nach Operationsende signifikant. Die Gruppen F/D/K/60 und F/D/N/60 zeigen keine erheblichen Unterschiede in Bezug auf die Atemfrequenz. Die Atemfrequenz liegt fast ständig bei 18 bis 20 Atemzügen pro Minute. Bis 30 Minuten nach der Naloxoninjektion ist die Atemfrequenz der Gruppe P/A/N/60 deutlich, 0, 1, 5 und 15 Minuten nach der Naloxongabe signifikant höher als die der Kontrollgruppe.

3.3.2.2. Arterieller Sauerstoff-Partialdruck (mm Hg)

Tabelle 9 Seite 68, Abbildung 4 Seite 64

Der arterielle Sauerstoff-Partialdruck fällt zunächst in den Gruppen P/A/N/180 und F/D/N/180 sowie in den zugehörigen Kontrollgruppen ab (1 Minuten-Wert: P/A/K/180: 57.8 ± 7.7 ; P/A/N/180: 78.7 ± 3.0 ; F/D/K/180: 80.3 ± 10.9 ; F/D/N/180: 123.0 ± 10.2). In den beiden Naloxongruppen bleibt der PaO_2 ab der 1. Minute nach der Naloxoninjektion auf einem gleichbleibenden Niveau, das für die Gruppe P/A/N/180 zu den Zeitpunkten 5, 15, 30, 150 und 210 Minuten nach der Naloxoninjektion signifikant über dem der Kontrollgruppe liegt. Zu den Zeitpunkten 1, 5 und 15 Minuten nach der Naloxoninjektion ist der PaO_2 der Gruppe F/D/N/180 signifikant erhöht gegenüber der Kontrollgruppe. Gegen Ende der Untersuchungsperiode gleichen sich die Werte aller 4 Gruppen an.

Nach der Injektion des Placebos steigen in den Gruppen P/A/K/60 und F/D/K/60 die Werte des PaO_2 kontinuierlich an und erreichen ab der 60. Minute in der Gruppe F/D/K/60 bzw. ab der 90. Minute in der Gruppe

P/A/K/60 ein Plateau, das zwischen 97 und 107 bzw. 101 und 110 liegt. In der Gruppe F/D/N/60 steigt der PaO_2 nach der Naloxonapplikation steil an. 5 und 15 Minuten (108.0 ± 4.3 bzw. 109.8 ± 3.6) nach der Naloxoninjektion ist der PaO_2 signifikant erhöht gegenüber der Kontrollgruppe. Ab der 30. Minute verändert sich der PaO_2 mit Ausnahme eines niedrigeren Mittelwertes 150 Minuten nach Naloxoninjektion nur noch wenig. 1, 5 und 15 Minuten (107.8 ± 5.9 bzw. 104.9 ± 6.7 bzw. 107.1 ± 6.0) nach der Injektion von Naloxon zeigt der PaO_2 in der Gruppe P/A/N/60 signifikant höhere Werte als in der Kontrollgruppe. Zwischen der 30. und 90. Minute liegen die Werte beider Gruppen auf gleicher Höhe. Ab der 120. Minute sind erneut die Werte der Gruppe P/A/N/60 deutlich aber nicht signifikant höher als in der Gruppe P/A/K/60.

3.3.2.3. Venöser Sauerstoff-Partialdruck (mm Hg)

Tabelle 10 Seite 68

Der PvO_2 fällt in den Gruppen P/A/K/180 und P/A/N/180 bis zur 1. Minute nach der Naloxon- bzw. Placebo-Gabe ab. Im weiteren Untersuchungsverlauf bleibt der PvO_2 der Gruppe P/A/N/180 ständig auf der gleichen Höhe und über den Werten der Gruppe P/A/K/180. 15 Minuten nach der Naloxonapplikation ist diese Differenz signifikant (53.3 ± 2.8 gegenüber 39.8 ± 3.8). Die PvO_2 Werte steigen in der Gruppe P/A/K/180 zwischen der 1. und 45. Minute kontinuierlich an. Ab der 60. Minute bleiben sie unverändert (49.0 ± 2.0). Die PvO_2 -Werte der Gruppen F/D/K/180 und F/D/N/180 fallen nach Operationsende kontinuierlich ab. Zwischen den beiden Gruppen bestehen keine signifikanten Unterschiede. Der PvO_2 -Wert der Gruppe F/D/N/60 steigt zum Zeitpunkt 1 Minute nach der Naloxoninjektion an und liegt zu diesem Zeitpunkt signifikant über dem Wert der Kontrollgruppe (89.3 ± 3.4 gegenüber 76.7 ± 2.1). In der Folgezeit fällt der PvO_2 kontinuierlich und ist 45, 150 und 180 Minuten nach der Naloxongabe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. In der Kontrollgruppe steigt der PvO_2 bis zur

45. Minute (87.3 ± 1.8) nach der Injektion des Placebos an, um in der darauffolgenden Zeit abzufallen.

In der Gruppe P/A/K/60 steigt der PvO_2 bis zur 60. Minute (88.6 ± 3.8) nach der Placeboinjektion an und fällt anschließend kontinuierlich. Die entsprechenden Werte der Gruppe P/A/N/60 steigen 1 Minute (88.2 ± 9.3) nach der Naloxoninjektion deutlich aber nicht signifikant an und liegen über den Werten der Kontrollgruppe. Dem darauffolgenden PvO_2 Abfall folgt zwischen der 5. und 15. Minute erneut ein leichter Anstieg, der ab der 45. Minute (76.3 ± 2.8) in einen deutlichen Abfall der Werte übergeht. Bereits ab der 5. Minute liegen die Werte der Naloxongruppe unter denen der Kontrollgruppe. 60 Minuten nach der Naloxonapplikation besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (P/A/K/60: 88.6 ± 3.8 gegenüber P/A/N/60: 70.1 ± 3.0).

3.3.2.4. Arterieller Kohlendioxid-Partialdruck (mm Hg)

Tabelle 11 Seite 69, Abbildung 5 Seite 65

Der $PaCO_2$ verhält sich in den Gruppen P/A/K/180 und P/A/N/180 nahezu identisch. Bis zur 60. Minute nach Operationsende steigen die Werte an (42.5 ± 1.6 bzw. 43.3 ± 2.5), um in der Folgezeit abzufallen.

1, 5, 30, 60, 90, 120 und 180 Minuten nach der Naloxon- bzw. Placebo-Gabe unterscheiden sich die Gruppen F/D/K/180 und F/D/N/180 signifikant voneinander. Die Werte der Kontrollgruppe steigen bis 1 Minute (43.0 ± 2.2) nach der Placebogabe steil an, fallen dann kontinuierlich ab und liegen zu jeder Zeit über den Werten der Naloxongruppe. Bis zur 15. Minute (33.9 ± 1.7) nach der Injektion von Naloxon steigen die $PaCO_2$ -Werte der Gruppe F/D/N/180 leicht an, um dann abzufallen.

Zwischen den Gruppen F/D/K/60 und F/D/N/60 liegen zu keiner Zeit signifikante Unterschiede vor. Der $PaCO_2$ fällt in beiden Gruppen kontinuierlich ab (1 Minuten-Wert: 38.5 ± 1.8 bzw. 38.6 ± 1.1). Der $PaCO_2$ der Gruppe P/A/N/60 fällt bis zur 5. Minute (34.4 ± 0.9) nach der Naloxoninjektion ab und ist zu diesem Zeitpunkt

signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (38.9 ± 1.2). Bis zur 240. Minute steigt der PaCO_2 kontinuierlich an. Der PaCO_2 in der Gruppe P/A/K/60 bleibt bis zur 120. Minute (40.2 ± 1.9) auf annähernd gleichem Niveau und fällt in der folgenden Zeit ab.

3.3.2.5. Venöser Kohlendioxid-Partialdruck (mm Hg)

Tabelle 12 Seite 69

Der PvCO_2 der Gruppen P/A/K/180 und P/A/N/180 unterscheidet sich über die gesamte Versuchsdauer sehr wenig. Ein Anstieg der Werte geht ab der 30. (48.5 ± 2.5) bzw. 60. (46.7 ± 1.5) Minute nach Operationsende in ein Plateau über.

Der PvCO_2 der Gruppe F/D/N/180 fällt ausgehend von den Werten unter Anästhesiebedingungen (41.8 ± 4.1) kontinuierlich ab. Die Werte der Gruppe F/D/K/180 steigen bis 1 Minute nach der Placeboinjektion an (48.5 ± 2.6) und fallen dann ebenfalls ab. 60, 120 und 180 Minuten nach Operationsende liegen die PvCO_2 -Werte der Kontrollgruppe signifikant über den Werten der Naloxongruppe. Der Kurvenverlauf der PvCO_2 -Werte in den Gruppen F/D/K/60 und F/D/N/60 ist starken Schwankungen unterworfen und bewegt sich auf annähernd gleichbleibendem Niveau (range: 38.0-42.5).

In der Gruppe P/A/K/60 steigen die PvCO_2 -Werte bis zur 45. Minute (44.3 ± 1.4) nach der Placeboinjektion an und fallen anschließend permanent ab.

In der Gruppe P/A/N/60 fällt der PvCO_2 bis zur 15. Minute (37.9 ± 1.4) ab und steigt in der Folgezeit an. Bis zur 120. Minute nach der Naloxoninjektion liegen die Werte in der Naloxongruppe unter denen der Kontrollgruppe, für die 120. bis 240. Minute liegen sie darüber. Die beiden Gruppen unterscheiden sich zum Zeitpunkt 15 Minuten signifikant voneinander (P/A/N/60: 37.9 ± 1.4 gegenüber P/A/K/60: 43.5 ± 1.3).

3.3.2.6. Arteriellles Oxyhämoglobin (%)

Tabelle 13 Seite 70, Abbildung 6 Seite 66

In den Gruppen P/A/K/180 und F/D/K/180 fällt das HbO_2a bis zur 5. Minute nach der Placeboinjektion (81.6 ± 4.6 bzw. 89.0 ± 1.9) steil ab, um bis zur 45. (92.3 ± 1.2) bzw. 30. Minute (93.8 ± 0.6) auf einen Wert anzusteigen, der sich bis zum Ende der Beobachtungszeit nur noch wenig verändert. In den Naloxongruppen fällt das HbO_2a nach dem Umschalten auf Spontanatmung auf Werte ab, die sich in der weiteren Beobachtungszeit kaum verändern (1 Minuten-Wert: P/A/N/180: 91.5 ± 1.8 ; F/D/N/180: 92.9 ± 1.9) und in der Gruppe P/A/N/180 bis zur 30. Minute, in der Gruppe F/D/N/180 bis zur 15. Minute deutlich über den Kontrollgruppen liegen. Zum Zeitpunkt 5 Minuten nach der Naloxoninjektion unterscheiden sich die Gruppen P/A/N/180 und P/A/K/180 signifikant (91.8 ± 1.4 gegenüber 81.6 ± 4.6) voneinander. 240 Minuten nach der Naloxoninjektion ist das HbO_2a in der Gruppe F/D/K/180 signifikant höher als in der Naloxongruppe. Das HbO_2a der Gruppen F/D/K/60 und P/A/K/60 ist durch einen kontinuierlichen Anstieg nach dem Anästhesieende gekennzeichnet (1 Minuten-Wert: 91.5 ± 2.1 bzw. 89.8 ± 0.7). Ähnliches gilt für die entsprechenden Naloxongruppen mit dem Unterschied einer sprunghaften Erhöhung der HbO_2a -Werte unmittelbar nach der Naloxonapplikation. Die Werte der Gruppe F/D/N/60 liegen über die gesamte Untersuchungsdauer 2-3% unter den Werten der entsprechenden Kontrollgruppe. Der Unterschied ist zu keinem Zeitpunkt signifikant. Die Werte der Gruppe P/A/N/60 übertreffen die der Kontrollgruppe zu allen Zeitpunkten. Der Unterschied ist 1, 5, 15 und 90 Minuten nach der Naloxoninjektion signifikant.

3.3.2.7. Venöses Oxyhämoglobin (%)

Tabelle 14 Seite 70

Das HbO_2v fällt in der Gruppe P/A/K/180 zur 1. Minute nach der Placeboinjektion steil ab (58.1 ± 8.6), verbleibt bis zur 15. Minute

auf derselben Höhe und erreicht bis zur 45. Minute (72.4 ± 3.8) ein gleichbleibendes Niveau. In der Gruppe P/A/N/180 fällt das HbO_2v bis zur 240. Minute kontinuierlich ab und liegt jederzeit über den Werten der Kontrollgruppe. Zum Zeitpunkt 15 Minuten nach Operationsende unterscheiden sich die beiden Gruppen signifikant (P/A/K/180: 58.9 ± 8.0 gegenüber P/A/N/180: 77.8 ± 3.2). Bis zur 45. Minute nach Operationsende (F/D/N/180: 71.3 ± 2.8 ; F/D/K/180: 70.9 ± 3.8) unterscheiden sich die HbO_2v -Werte der Gruppen F/D/K/180 und F/D/N/180 nur wenig. In der Folgezeit liegen die Werte in der Kontrollgruppe deutlich aber nicht signifikant niedriger. Die HbO_2v -Werte der Gruppen F/D/K/60 und F/D/N/60 fallen nach der Naloxon- bzw. Placebo-Injektion kontinuierlich ab (1 Minuten-Wert: F/D/K/60: 88.1 ± 1.2 ; F/D/N/60: 88.0 ± 1.7). Dabei liegen die Werte der Naloxongruppe zu allen Zeitpunkten unter den Werten der Kontrollgruppe. 15, 45 und 180 Minuten nach Anästhesieende ist die Differenz signifikant.

In den Gruppen P/A/K/60 und P/A/N/60 verändern sich die auf gleicher Höhe liegenden HbO_2v -Werte bis zur 45. Minute nicht (89.2 ± 1.6 bzw. 88.9 ± 2.0). In der Folgezeit fallen die Werte der Naloxongruppe deutlich ab, während die Werte der Kontrollgruppe auf gleicher Höhe bleiben.

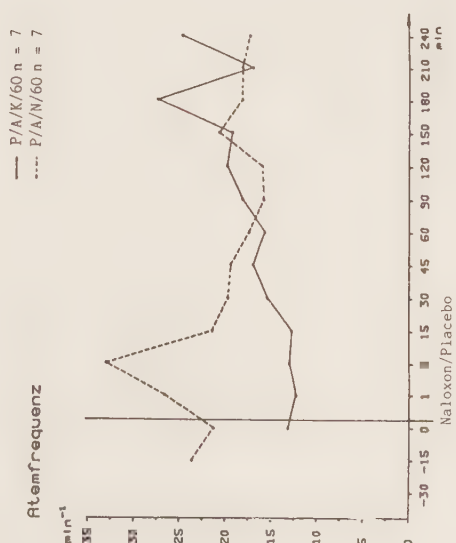
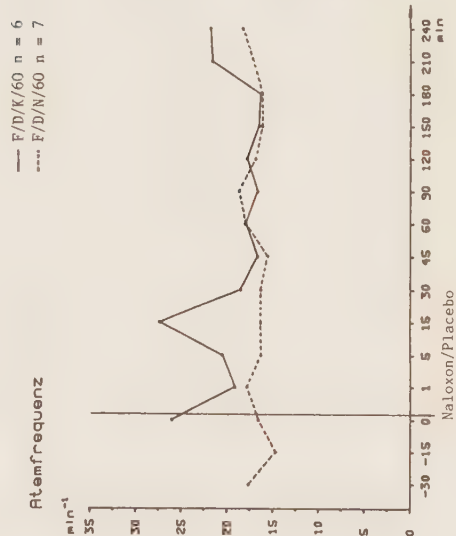
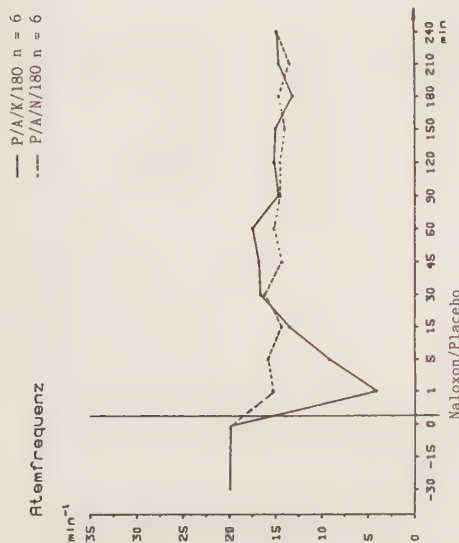
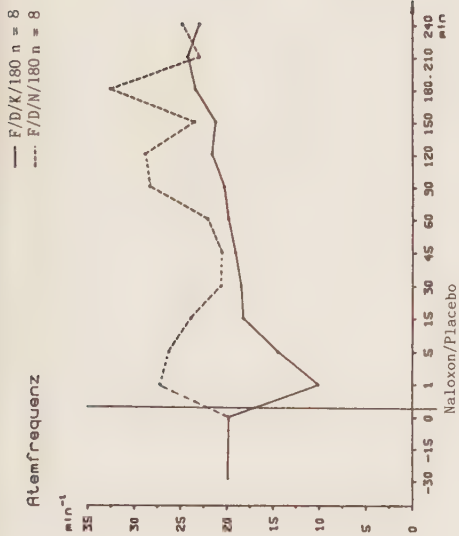


Abb. 3 :

Die Einteilung der x-Achse entspricht nicht dem zeitlichen Abstand der Meßzeitpunkte.
F= Fentanyl, D= Droperidol, P= 1-Polamivet^R, A= Acetylpromazin, N= Naloxon, K= Kontrolle; 60= einstündige, standardisierte Untersuchung; 180 = mehrstündige, klinische Untersuchung.

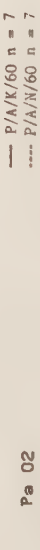
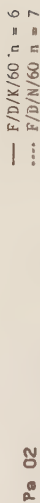
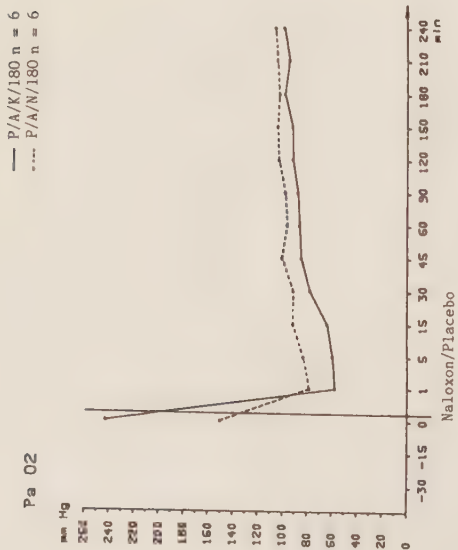
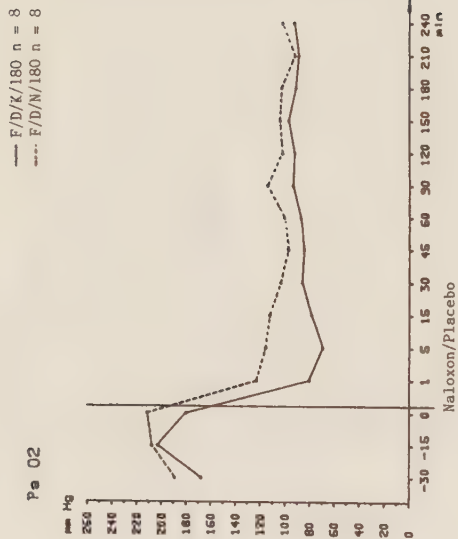


Abb. 4 :

Die Einteilung der x-Achse entspricht nicht dem zeitlichen Abstand der Meßzeitpunkte.

F = Fentanyl, D = Droperidol,

P = 1-Polamivet, A = Acetyl-

promazin, N = Naloxon,

K = Kontrolle; 60 = einstün-

dige, standardisierte

Untersuchung; 180 = mehr-

stündige, klinische Unter-

suchung.

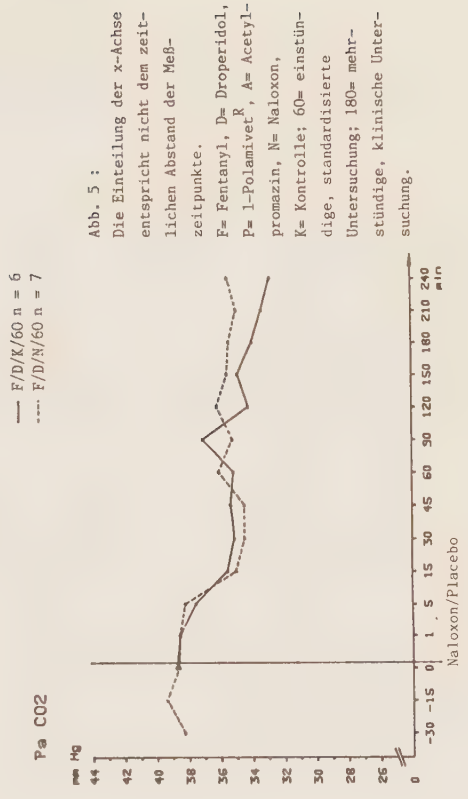
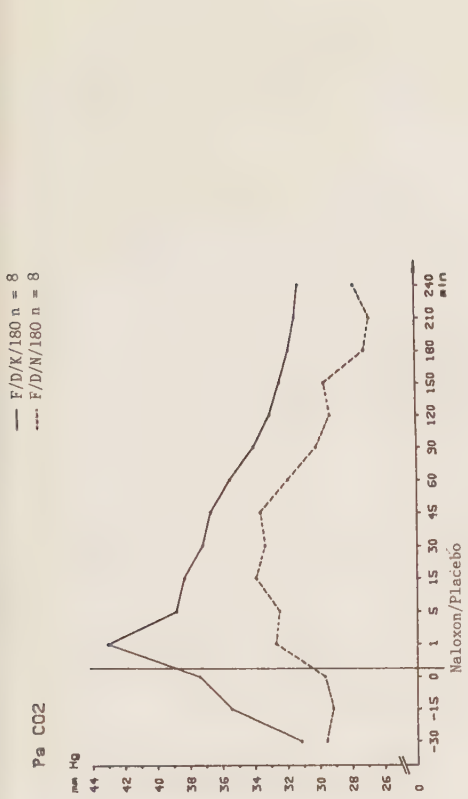
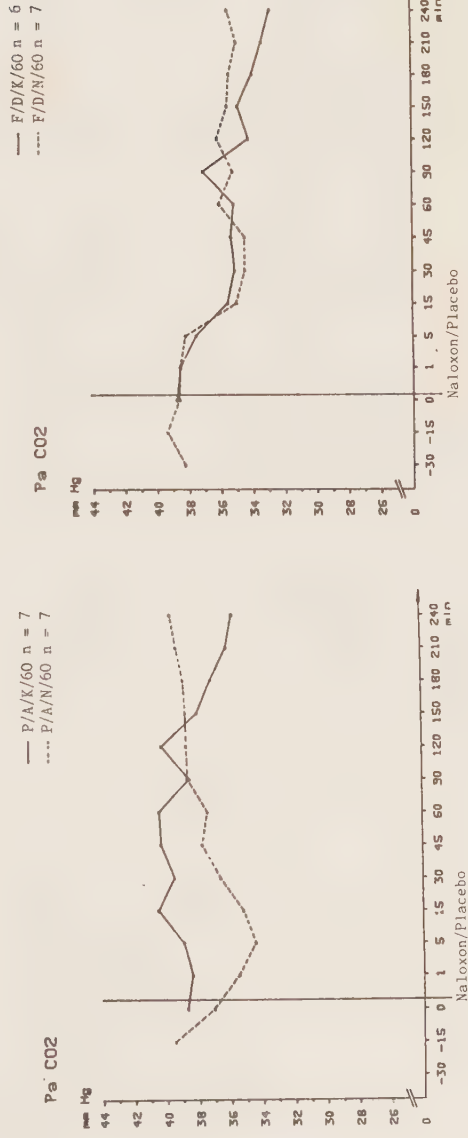
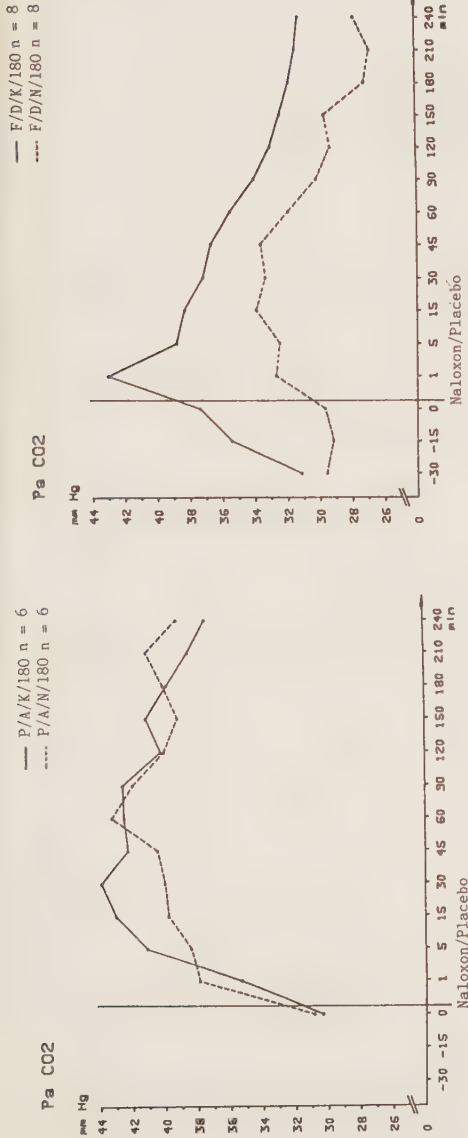


Abb. 5 :

Die Einteilung der x-Achse entspricht nicht dem zeitlichen Abstand der Meßzeitpunkte.
F= Fentanyl, D= Droperidol, P= 1-Polamivet, A= Acetylpromazin, N= Naloxon, K= Kontrolle; 60= einstündige, standardisierte Untersuchung; 180= mehrstündige, klinische Untersuchung.

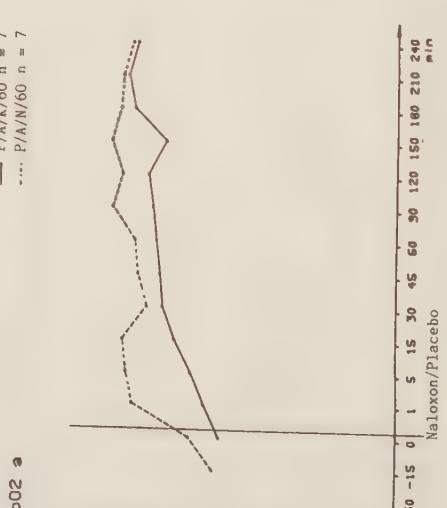
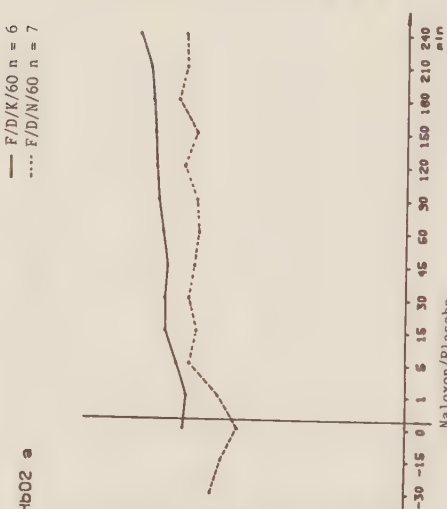
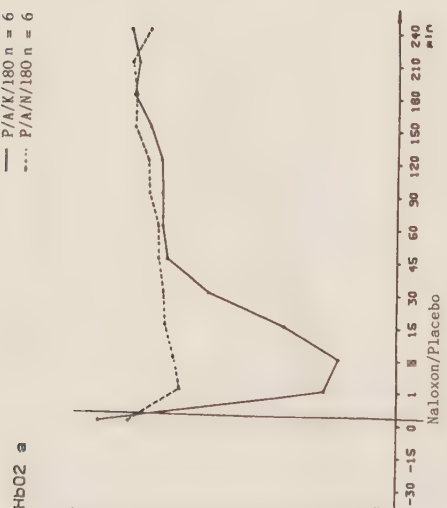
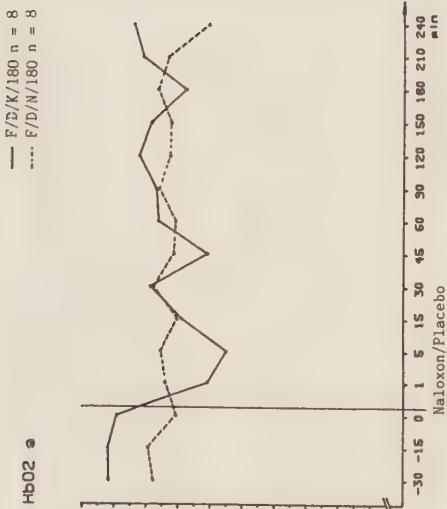


Abb. 6 :
Die Einteilung der x-Achse entspricht nicht dem zeitlichen Abstand der Meßzeitpunkte.
F= Fentanyl, D= Droperidol, P= 1-Polamivet, A= Acetylpromazin, N= Naloxon, K= Kontrolle; 60= einstündige, standardisierte Untersuchung; 180= mehrstündige, klinische Untersuchung.

Atemfrequenz - Mittelwerte $\pm$ Standardfehler (min^{-1}) Tab. 8

Zeitpunkt (min)	F/D/K/60 n = 6	Signi- fikanz	F/D/N/60 n = 7	P/A/K/60 n = 7	Signi- fikanz	P/A/N/60 n = 7
- 30	-		17,6 $\pm$ 0,9	-		23,7 $\pm$ 6,2
- 15	26,0 $\pm$ 5,2		14,7 $\pm$ 1,0	13,1 $\pm$ 0,7	*	21,3 $\pm$ 3,7
1	19,2 $\pm$ 1,9		16,6 $\pm$ 0,9	12,3 $\pm$ 0,6	*	26,7 $\pm$ 3,0
5	20,5 $\pm$ 2,7		17,8 $\pm$ 1,7	13,0 $\pm$ 0,7	*	33,0 $\pm$ 6,1
15	27,3 $\pm$ 7,3		16,3 $\pm$ 2,5	12,7 $\pm$ 0,6	*	21,4 $\pm$ 2,0
30	18,5 $\pm$ 2,9		16,3 $\pm$ 1,6	15,4 $\pm$ 2,5		19,7 $\pm$ 1,9
45	16,7 $\pm$ 1,1		15,6 $\pm$ 1,5	17,0 $\pm$ 3,0		19,4 $\pm$ 2,8
60	18,0 $\pm$ 1,3		18,0 $\pm$ 3,2	15,7 $\pm$ 1,4		17,4 $\pm$ 2,0
90	16,7 $\pm$ 1,5		18,7 $\pm$ 2,9	18,1 $\pm$ 3,8		15,8 $\pm$ 1,6
120	17,8 $\pm$ 1,2		16,9 $\pm$ 2,6	19,9 $\pm$ 3,2		16,0 $\pm$ 1,2
150	16,5 $\pm$ 1,2		16,1 $\pm$ 1,6	19,3 $\pm$ 3,7		20,7 $\pm$ 2,7
180	16,3 $\pm$ 2,0		16,1 $\pm$ 1,5	27,4 $\pm$ 7,6		18,2 $\pm$ 3,9
210	21,7 $\pm$ 3,2		17,1 $\pm$ 2,8	17,0 $\pm$ 0,8		18,1 $\pm$ 2,3
240	21,8 $\pm$ 2,2		18,3 $\pm$ 2,2	24,7 $\pm$ 7,0		17,3 $\pm$ 3,1

Zeitpunkt (min)	F/D/K/180 n = 8	Signi- fikanz	F/D/N/180 n = 8	P/A/K/180 n = 8	Signi- fikanz	P/A/N/180 n = 7
- 30	-		-	-		-
- 15	24,0 $\pm$ 0,0		27,2 $\pm$ 6,9	4,2 $\pm$ 3,3	*	15,3 $\pm$ 2,2
1	10,1 $\pm$ 2,7		26,3 $\pm$ 5,1	9,2 $\pm$ 2,6		15,8 $\pm$ 1,5
5	14,5 $\pm$ 2,8		23,9 $\pm$ 4,3	13,5 $\pm$ 1,5		14,3 $\pm$ 1,6
15	18,3 $\pm$ 1,5		20,6 $\pm$ 3,0	16,7 $\pm$ 1,9		16,2 $\pm$ 2,1
30	18,5 $\pm$ 1,4		20,6 $\pm$ 3,5	16,8 $\pm$ 1,3		14,3 $\pm$ 2,0
45	19,1 $\pm$ 1,6		22,1 $\pm$ 2,3	17,5 $\pm$ 2,8		15,2 $\pm$ 1,9
60	19,9 $\pm$ 1,7		28,4 $\pm$ 5,2	14,7 $\pm$ 2,2		14,5 $\pm$ 2,2
90	20,4 $\pm$ 2,0		28,9 $\pm$ 4,7	15,2 $\pm$ 1,3		14,5 $\pm$ 2,4
120	21,6 $\pm$ 1,3		23,5 $\pm$ 2,4	15,0 $\pm$ 1,3		14,0 $\pm$ 2,3
150	21,3 $\pm$ 1,9		32,6 $\pm$ 5,6	13,2 $\pm$ 1,1		14,7 $\pm$ 2,0
180	23,4 $\pm$ 2,4		23,0 $\pm$ 4,4	14,7 $\pm$ 2,3		13,5 $\pm$ 1,8
210	24,3 $\pm$ 2,4		24,9 $\pm$ 3,0	14,8 $\pm$ 1,1		14,8 $\pm$ 1,6
240	23,0 $\pm$ 3,2					

Pa O₂ - Mittelwerte ± Standardfehler (mmHg).

Tab. 9

Zeitpunkt (min)	F/D/K/60 n = 6	Signif.- fikanz	F/D/N/60 n = 7	P/A/K/60 n = 7	Signif.- fikanz	P/A/N/60 n = 7
- 30	-	-	92,0 ± 4,5	81,0 ± 8,0	-	81,5 ± 5,1
- 15	-	-	88,0 ± 4,8	78,6 ± 3,6	-	85,7 ± 5,7
0	89,7 ± 1,6	-	91,6 ± 6,6	82,3 ± 3,0	*	107,8 ± 5,9
5	93,2 ± 4,7	-	106,3 ± 3,3	84,0 ± 4,1	*	104,9 ± 6,7
15	91,6 ± 2,9	*	109,0 ± 4,3	86,0 ± 3,6	*	107,1 ± 6,0
30	96,8 ± 2,4	*	109,8 ± 3,6	94,0 ± 7,1	-	102,7 ± 6,6
45	97,7 ± 2,0	-	103,4 ± 4,6	102,4 ± 8,3	-	107,1 ± 4,0
60	103,7 ± 1,4	-	106,3 ± 3,5	104,3 ± 3,4	-	104,9 ± 5,2
90	107,0 ± 2,8	-	106,4 ± 3,4	102,0 ± 3,5	-	110,3 ± 6,2
120	104,2 ± 4,6	-	104,4 ± 2,6	109,4 ± 3,4	-	115,8 ± 7,0
150	107,2 ± 4,3	-	106,6 ± 6,2	106,6 ± 6,2	-	120,9 ± 6,7
180	97,8 ± 3,5	-	96,0 ± 3,1	102,7 ± 3,6	-	116,0 ± 5,9
210	99,8 ± 2,6	-	106,6 ± 5,6	107,6 ± 5,8	-	119,4 ± 6,2
240	98,0 ± 1,9	-	107,4 ± 4,0	105,1 ± 4,4	-	112,6 ± 7,0

Pa O₂ - Mittelwerte ± Standardfehler (mmHg).

Tab. 10

Zeitpunkt (min)	F/D/K/60 n = 6	Signif.- fikanz	F/D/N/60 n = 7	P/A/K/60 n = 7	Signif.- fikanz	P/A/N/60 n = 7
- 30	-	-	73,5 ± 2,3	66,0 ± 0,0	-	65,0 ± 2,3
- 15	-	-	72,8 ± 0,9	72,1 ± 2,4	-	69,9 ± 3,3
0	76,8 ± 1,7	*	77,7 ± 1,3	74,1 ± 3,0	-	88,2 ± 9,3
5	82,3 ± 1,4	-	72,8 ± 5,9	75,0 ± 2,0	-	73,0 ± 3,9
15	82,0 ± 2,3	-	80,0 ± 5,5	80,0 ± 5,2	-	77,6 ± 3,8
30	84,0 ± 2,3	*	71,3 ± 5,3	86,3 ± 5,5	-	76,3 ± 4,3
45	87,3 ± 1,8	-	66,7 ± 6,1	87,1 ± 4,7	-	76,3 ± 2,8
60	83,0 ± 2,0	-	71,0 ± 5,5	88,6 ± 3,8	*	70,1 ± 3,0
90	71,8 ± 6,4	-	69,3 ± 7,6	85,6 ± 6,3	-	62,7 ± 9,7
120	68,8 ± 7,6	-	58,4 ± 2,9	84,4 ± 7,8	-	62,7 ± 13,8
150	68,7 ± 2,7	*	52,8 ± 5,5	77,1 ± 8,0	-	51,0 ± 1,4
180	56,8 ± 2,2	*	55,5 ± 2,4	72,0 ± 6,5	-	47,0 ± 5,0
210	58,2 ± 4,6	-	52,3 ± 2,8	71,9 ± 7,6	-	56,0 ± 0,0
240	58,2 ± 3,6	-	48,8 ± 2,9	67,4 ± 4,9	-	56,0 ± 0,0

Zeitpunkt (min)

Zeitpunkt (min)	F/D/K/180 n = 8	Signif.- fikanz	F/D/N/180 n = 8	P/A/K/180 n = 6	Signif.- fikanz	P/A/N/180 n = 6
- 30	167,8 ± 9,4	-	189,0 ± 9,4	243,0 ± 46,1	-	150,7 ± 24,6
- 15	203,0 ± 20,8	-	207,8 ± 16,8	243,0 ± 46,1	-	150,7 ± 24,6
0	179,9 ± 37,2	*	211,5 ± 43,9	57,8 ± 7,7	-	78,7 ± 3,0
5	80,3 ± 10,9	*	123,0 ± 10,2	59,5 ± 5,9	*	83,2 ± 4,5
15	69,3 ± 5,0	*	115,6 ± 9,1	63,7 ± 4,2	*	91,5 ± 5,1
30	78,5 ± 2,2	*	117,1 ± 12,2	77,8 ± 3,6	*	91,5 ± 5,1
45	86,3 ± 4,6	*	103,5 ± 6,3	85,2 ± 4,1	*	100,7 ± 8,2
60	84,6 ± 1,8	-	97,2 ± 7,8	86,5 ± 3,7	-	96,3 ± 3,5
90	87,4 ± 2,8	-	100,6 ± 5,0	88,0 ± 4,2	-	96,3 ± 3,5
120	93,8 ± 3,8	-	114,4 ± 9,7	92,0 ± 3,8	-	103,3 ± 9,1
150	97,3 ± 3,9	-	104,3 ± 7,2	92,3 ± 2,8	*	104,3 ± 2,7
180	91,3 ± 2,1	-	103,0 ± 9,0	96,5 ± 2,6	-	103,0 ± 2,4
210	88,9 ± 4,2	-	92,0 ± 3,7	95,0 ± 2,6	*	104,9 ± 2,4
240	92,6 ± 3,0	-	102,3 ± 5,5	99,0 ± 3,2	-	106,3 ± 4,2

Zeitpunkt (min)	F/D/K/180 n = 6	Signif.- fikanz	F/D/N/180 n = 8	P/A/K/180 n = 6	Signif.- fikanz	P/A/N/180 n = 6
- 30	42,0 ± 4,9	-	36,0 ± 0,0	61,7 ± 10,5	-	61,5 ± 5,3
- 15	40,7 ± 5,1	-	48,4 ± 2,8	37,7 ± 5,5	-	50,8 ± 2,0
0	45,8 ± 2,3	-	51,4 ± 4,6	39,5 ± 4,2	-	49,2 ± 2,4
5	43,9 ± 2,6	-	42,3 ± 2,6	39,8 ± 3,8	-	53,3 ± 2,8
15	43,9 ± 2,7	-	47,3 ± 4,3	40,5 ± 2,9	*	51,5 ± 3,1
30	44,3 ± 1,7	-	47,9 ± 3,1	48,2 ± 2,8	-	50,5 ± 4,3
45	46,1 ± 3,5	-	43,0 ± 1,4	50,5 ± 4,3	-	52,3 ± 4,4
60	43,9 ± 3,9	-	45,9 ± 3,0	49,0 ± 2,0	-	50,3 ± 4,7
90	39,9 ± 2,2	-	43,4 ± 4,0	48,7 ± 2,5	-	50,8 ± 3,6
120	36,4 ± 1,7	-	45,4 ± 5,2	46,7 ± 1,7	-	50,5 ± 4,6
150	35,1 ± 2,7	-	41,9 ± 3,5	46,0 ± 3,1	-	52,5 ± 4,2
180	34,5 ± 2,0	-	40,6 ± 3,4	46,7 ± 2,0	-	51,8 ± 4,4
210	34,7 ± 2,7	-	37,4 ± 3,4	47,7 ± 2,8	-	52,3 ± 4,4
240	36,0 ± 2,5	-	42,4 ± 2,0	46,0 ± 2,4	-	52,3 ± 4,4

Tab. 12

Pv CO₂ - Mittelwerte ± Standardfehler (mmHg)

Zeitpunkt (min)	F/D/K/60 n = 6	Signif. fikanz	F/D/N/60 n = 7	P/A/K/60 n = 7	Signif. fikanz	P/A/N/60 n = 7
- 30	-	-	40,3 ± 0,9	43,0 ± 0,8	-	40,5 ± 1,6
- 15	39,5 ± 1,1	-	42,6 ± 0,8	41,6 ± 1,5	-	42,1 ± 1,2
0	39,6 ± 1,6	-	42,5 ± 1,1	41,5 ± 1,2	-	38,2 ± 2,2
1	39,1 ± 1,5	-	38,7 ± 0,7	42,2 ± 1,7	-	38,5 ± 1,0
5	38,3 ± 1,3	-	40,6 ± 2,9	43,5 ± 1,3	*	37,9 ± 1,4
15	38,9 ± 1,4	-	40,5 ± 1,4	43,8 ± 1,6	-	39,2 ± 1,4
30	38,8 ± 1,4	-	40,3 ± 0,8	44,3 ± 1,4	-	40,3 ± 1,7
45	37,6 ± 1,5	-	38,5 ± 1,5	43,7 ± 1,4	-	40,8 ± 1,2
60	37,7 ± 1,6	-	41,2 ± 1,2	43,8 ± 1,8	-	42,5 ± 1,9
90	37,4 ± 1,5	-	41,1 ± 1,7	43,1 ± 1,5	-	42,3 ± 1,9
120	38,7 ± 1,7	-	42,5 ± 2,5	41,6 ± 1,6	-	45,5 ± 2,6
150	38,7 ± 1,7	-	42,5 ± 2,5	40,2 ± 1,4	-	45,2 ± 2,8
180	38,9 ± 1,8	-	38,6 ± 2,0	41,7 ± 1,2	-	49,1 ± 2,0
210	39,3 ± 1,6	-	39,1 ± 1,3	40,6 ± 1,7	-	47,2 ± 2,0
240	39,3 ± 1,6	-	40,0 ± 1,4	-	-	-

Tab. 11

Pa CO₂ - Mittelwerte ± Standardfehler (mmHg)

Zeitpunkt (min)	F/D/K/60 n = 6	Signif. fikanz	F/D/N/60 n = 7	P/A/K/60 n = 7	Signif. fikanz	P/A/N/60 n = 7
- 30	-	-	38,3 ± 1,4	41,1 ± 1,2	-	39,5 ± 1,5
- 15	38,8 ± 1,4	-	38,4 ± 1,6	38,7 ± 1,4	-	37,1 ± 1,3
0	38,5 ± 1,6	-	38,6 ± 1,7	38,4 ± 1,5	-	36,5 ± 1,4
1	38,2 ± 1,6	-	38,2 ± 0,7	38,9 ± 1,2	-	36,4 ± 0,9
5	37,5 ± 2,1	*	38,5 ± 1,5	38,5 ± 1,5	*	35,2 ± 1,7
15	35,1 ± 2,4	-	35,0 ± 1,3	39,5 ± 2,2	-	36,6 ± 1,5
30	35,1 ± 1,9	-	34,5 ± 1,1	40,3 ± 2,4	-	37,7 ± 1,6
45	35,3 ± 1,9	-	36,1 ± 1,0	40,4 ± 1,9	-	37,4 ± 1,5
60	35,1 ± 2,0	-	35,2 ± 1,3	38,5 ± 2,6	-	38,6 ± 1,8
90	37,0 ± 2,0	-	36,2 ± 1,1	40,7 ± 1,2	-	38,7 ± 1,7
120	34,2 ± 1,9	-	36,2 ± 1,4	38,7 ± 1,7	-	38,7 ± 1,7
150	34,9 ± 1,5	-	36,3 ± 1,4	38,9 ± 1,8	-	38,9 ± 1,8
180	34,0 ± 1,3	-	36,4 ± 1,8	39,1 ± 1,6	-	39,3 ± 1,6
210	33,3 ± 0,8	-	36,1 ± 1,6	36,1 ± 1,6	-	39,3 ± 1,6
240	32,8 ± 1,3	-	35,7 ± 1,6	35,7 ± 1,6	-	39,6 ± 2,6

Tab. 10

Pv CO₂ - Mittelwerte ± Standardfehler (mmHg)

Zeitpunkt (min)	F/D/K/180 n = 8	Signif. fikanz	F/D/N/180 n = 8	P/A/K/180 n = 6	Signif. fikanz	P/A/N/180 n = 6
- 30	-	-	39,4 ± 11,7	-	-	-
- 15	43,9 ± 4,6	-	41,8 ± 4,1	38,5 ± 5,6	-	35,9 ± 2,4
0	45,2 ± 5,1	-	37,9 ± 6,2	37,5 ± 2,6	-	40,2 ± 1,2
1	48,5 ± 2,6	-	37,9 ± 3,7	42,3 ± 2,3	-	42,1 ± 2,2
5	44,4 ± 2,8	-	40,6 ± 3,0	45,6 ± 2,4	-	42,8 ± 1,5
15	43,6 ± 1,7	-	39,9 ± 1,6	48,5 ± 2,5	-	43,6 ± 2,1
30	42,9 ± 1,4	-	39,6 ± 1,5	47,2 ± 2,8	-	45,8 ± 1,9
45	40,8 ± 0,9	*	37,5 ± 2,3	47,4 ± 2,8	-	46,7 ± 1,5
60	40,7 ± 0,8	*	36,8 ± 1,0	48,2 ± 2,0	-	46,8 ± 2,1
90	41,2 ± 0,4	*	35,0 ± 1,8	47,0 ± 2,0	-	47,7 ± 2,2
120	41,4 ± 0,6	*	36,1 ± 1,4	47,7 ± 2,0	-	48,1 ± 1,9
150	38,6 ± 1,2	*	35,8 ± 1,3	44,6 ± 2,1	-	47,1 ± 2,3
180	40,3 ± 1,1	*	35,3 ± 1,7	45,1 ± 2,2	-	48,4 ± 1,9
210	36,6 ± 1,6	-	35,3 ± 2,1	43,8 ± 2,3	-	-
240	36,0 ± 2,1	-	36,4 ± 1,4	-	-	-

Tab. 9

Pv CO₂ - Mittelwerte ± Standardfehler (mmHg)

Zeitpunkt (min)	F/D/K/180 n = 8	Signif. fikanz	F/D/N/180 n = 8	P/A/K/180 n = 6	Signif. fikanz	P/A/N/180 n = 6
- 30	31,1 ± 3,2	-	29,6 ± 5,2	-	-	-
- 15	32,4 ± 3,0	-	29,2 ± 3,1	30,9 ± 2,5	-	30,9 ± 2,5
0	34,4 ± 3,3	-	29,7 ± 4,3	37,9 ± 1,7	-	38,4 ± 2,7
1	43,0 ± 2,2	*	32,7 ± 1,8	38,4 ± 2,7	-	38,4 ± 2,7
5	38,8 ± 2,0	*	32,5 ± 1,5	41,1 ± 2,1	-	39,8 ± 1,5
15	38,3 ± 1,0	*	33,9 ± 1,7	43,0 ± 2,2	-	40,0 ± 2,3
30	37,2 ± 0,7	*	33,3 ± 0,8	43,9 ± 2,0	-	40,3 ± 1,4
45	36,7 ± 0,9	*	33,6 ± 0,8	42,3 ± 1,4	-	40,5 ± 1,6
60	35,5 ± 0,7	*	31,9 ± 0,9	42,5 ± 1,6	-	43,3 ± 2,5
90	34,0 ± 0,7	*	30,2 ± 0,8	42,6 ± 1,6	-	42,0 ± 2,1
120	33,0 ± 0,8	*	29,3 ± 1,0	40,3 ± 1,9	-	40,0 ± 2,8
150	32,4 ± 0,6	*	29,6 ± 1,1	41,2 ± 2,0	-	39,2 ± 2,5
180	31,8 ± 0,7	*	27,1 ± 1,3	39,9 ± 2,1	-	40,1 ± 3,0
210	31,4 ± 1,7	-	26,8 ± 1,6	38,5 ± 2,1	-	41,1 ± 3,6
240	31,2 ± 0,7	-	27,7 ± 1,4	39,2 ± 2,6	-	39,2 ± 2,6

3.3.3. Säure-Basen-Haushalt

3.3.3.1. Arterieller pH-Wert ($-\log H^+$)

Tabelle 15 Seite 77, Abbildung 7 Seite 76

Der pH_a fällt in den Gruppen P/A/N/180 und P/A/K/180 bis zur 5. Minute nach Operationsende deutlich ab und bleibt dann bis zur 240. Minute auf nahezu gleicher Höhe (240 Minuten-Wert: P/A/N/180: 7.359 $\pm$ 0.020; P/A/K/180: 7.367 $\pm$ 0.021). Die beiden Gruppen unterscheiden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander.

In der Gruppe F/D/K/180 fällt der pH_a-Wert zur 1. Minute nach Placebogabe steil ab (7.357 $\pm$ 0.018) und erholt sich in der restlichen Beobachtungszeit kontinuierlich. In der Gruppe F/D/N/180 ist der anfängliche Abfall geringer (7.429 $\pm$ 0.015). Der pH_a-Wert liegt 1 Minute nach der Naloxongabe signifikant über dem der Kontrollgruppe. Bis zur 15. Minute sinkt der pH_a. Ab der 15. Minute (7.396 $\pm$ 0.013) steigt der pH_a in der Naloxongruppe kontinuierlich an und liegt bis zur 150. Minute über dem der Kontrollgruppe. Ab der 15. Minute (7.287 $\pm$ 0.015) nach der Naloxonapplikation steigt der pH_a in der Gruppe F/D/N/60 kontinuierlich an. Ein Anstieg setzt in der Kontrollgruppe erst ab der 90. Minute nach der Placebogabe ein, so daß die Werte der Naloxongruppe 45 und 90 Minuten nach Anästhesieende signifikant über denen der Kontrollgruppe liegen.

In der Gruppe P/A/K/60 fällt der pH_a bis zur 90. Minute kontinuierlich. Ab der 90. Minute, mit einem pH von 7.267 $\pm$ 0.016, steigt er an.

In der Gruppe P/A/N/60 steigt der pH_a-Wert unmittelbar nach der Naloxoninjektion, liegt 5 Minuten nach Anästhesieende signifikant höher als in der Kontrollgruppe (7.314 $\pm$ 0.004 gegenüber 7.278 $\pm$ 0.009) und fällt bis zur 60. Minute erneut ab (7.279 $\pm$ 0.014). In den folgenden 2 Stunden nimmt der pH_a-Wert kontinuierlich zu.

3.3.3.2. Venöser pH-Wert ($-\log H^+$)

Tabelle 16 Seite 77

In den Gruppen P/A/K/180 und P/A/N/180 fällt der pHv bis zur 30. Minute (7.314 ± 0.019) bzw. 90. Minute (7.324 ± 0.015) nach Operationsende deutlich ab, um sich in der folgenden Zeit nur wenig zu verändern. Signifikante Unterschiede liegen nicht vor.

In den Gruppen F/D/K/180 und F/D/N/180 fällt der pHv bis zur 15. Minute nach Placebo- bzw. Naloxoninjektion auf 7.338 ± 0.018 bzw. 7.311 ± 0.031 ab. In der Folgezeit steigt er kontinuierlich an. Die beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant.

Nach dem Anästhesieende steigen in den Gruppen F/D/K/60 und F/D/N/60 die pHv-Werte ausgehend von 7.263 ± 0.016 bzw. 7.262 ± 0.005 kontinuierlich und ohne signifikante Unterschiede an.

In der Gruppe P/A/N/60 steigt der pHv unmittelbar nach der Naloxongabe auf 7.298 ± 0.024 an und fällt daraufhin bis zur 120. Minute nach der Naloxongabe auf 7.221 ± 0.035 ab.

In der Kontrollgruppe verhält sich der pHv bis zur 120. Minute annähernd konstant (7.257 ± 0.010) und steigt dann kontinuierlich an.

3.3.3.3. Arterielltes aktuelles Standard- Bicarbonat (mmol/l)

Tabelle 17 Seite 78

In der Gruppe P/A/K/180 erreicht das HCO_3^- mit 23.9 ± 0.8 90 Minuten nach Operationsende seinen höchsten Wert, der in der Folgezeit kontinuierlich abfällt. In der entsprechenden Naloxongruppe liegt der höchste HCO_3^- -Wert bei 24.4 ± 0.9 zum Zeitpunkt 60 Minuten nach der Naloxongabe. In der folgenden Zeit fallen die Werte kontinuierlich ab.

Die HCO_3^- -Werte der Gruppe F/D/N/180 fallen ab der Naloxongabe kontinuierlich ab und liegen 210 Minuten nach Anästhesieende signifikant unter den Werten der Kontrollgruppe (18.4 ± 0.7 gegenüber 21.0 ± 0.6). In der Kontrollgruppe steigen die

Werte bis 5 Minuten nach der Placebogabe an, um dann kontinuierlich abzufallen.

In den Gruppen F/D/K/60 und F/D/N/60 fällt der HCO_3^- -a-Wert bis zur 30. Minute auf 16.7 ± 1.5 bzw. 16.6 ± 0.6 ab, um in beiden Gruppen anschließend wieder anzusteigen. Signifikante Unterschiede liegen nicht vor.

In der Gruppe P/A/N/60 steigt der HCO_3^- -a-Wert gegen den 240-Minuten-Wert auf 20.0 ± 0.5 an und liegt zu diesem Zeitpunkt signifikant über dem Wert der Kontrollgruppe. Die Kontrollgruppe zeigt über die Versuchsdauer keine erheblichen Änderungen der HCO_3^- -a-Werte (240-Minuten-Wert: 18.0 ± 0.4).

3.3.3.4. Venöses aktuelles Standard- Bicarbonat (mmol/l)

Tabelle 18 Seite 78

Das HCO_3^- -v ist in den Gruppen P/A/K/180 und P/A/N/180 über die gesamte Versuchsdauer annähernd konstant und liegt in beiden Gruppen auf der gleichen Höhe (120 Minuten-Wert: 24.3 ± 0.8 bzw. 25.2 ± 0.8).

In der Gruppe F/D/K/180 fällt das HCO_3^- -v ab der 1. Minute (25.7 ± 1.2) kontinuierlich und liegt 5 Minuten nach Operationsende signifikant über dem Wert der Naloxongruppe (25.0 ± 0.9 gegenüber 21.5 ± 1.3).

Die HCO_3^- -v-Werte in der Naloxongruppe schwanken erheblich und nehmen gegen Versuchsende leicht ab.

Ausgehend von 18.1 ± 0.9 steigt das HCO_3^- -v der Gruppe F/D/K/60 kontinuierlich an. Die Naloxongabe führt in der Gruppe F/D/N/60 zunächst zu einem Abfall des HCO_3^- -v von 19.4 ± 0.6 (0 Minuten) auf 18.5 ± 1.1 (5 Minuten). Nachfolgend steigen die Werte kontinuierlich an.

In der Gruppe P/A/K/60 liegt das HCO_3^- -v immer zwischen 18.7 und 20.2. In der entsprechenden Naloxongruppe liegen die Werte durchweg niedriger. Zum Zeitpunkt 15 Minuten unterscheiden sich beide Gruppen signifikant (20.2 ± 0.5 gegenüber 18.2 ± 0.6).

3.3.3.5. Arterieller Base Excess (mMol/l)

Tabelle 19 Seite 79

Der BEa fällt in den Gruppen P/A/K/180 und P/A/N/180 kontinuierlich ab. Er erreicht zum Zeitpunkt 240 Minuten -2.7 ± 0.8 bzw. -2.7 ± 1.2 .

In der Gruppe F/D/K/180 fällt der BEa 15 Minuten nach Operationsende mit -2.3 ± 0.6 auf seinen niedrigsten Wert und erholt sich in der Folgezeit leicht. In der entsprechenden Naloxongruppe fällt der BEa bis zum Versuchsende auf den niedrigsten Wert -3.5 ± 0.4 (210 Minuten nach Operationsende). Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen liegen nicht vor.

45 Minuten nach der Placebogabe erreicht der BEa in der Gruppe F/D/K/60 seinen Tiefpunkt (-8.7 ± 1.3) und erholt sich leicht in der Folgezeit. Ebenfalls ab der 45. Minute (-7.0 ± 0.4) steigen die Werte in der Naloxongruppe an.

In der Gruppe P/A/K/60 liegen die Werte des BEa während der ganzen Untersuchungszeit auf gleicher Höhe (120 Minuten: -7.1 ± 0.8). Ab der 60. Minute nach der Naloxongabe (-7.8 ± 0.7) steigen die Werte in der Gruppe P/A/N/60 an. Signifikante Unterschiede liegen nicht vor.

3.3.3.6. Venöser Base Excess (mMol/l)

Tabelle 20 Seite 79

In den Gruppen P/A/K/180 und P/A/N/180 fällt der BEv nach Operationsende. Er erreicht Tiefstwerte von -2.1 ± 1.2 bzw. -1.3 ± 0.8 zum Versuchsende.

Die Werte des BEv schwanken in den Gruppen F/D/N/180 und F/D/K/180 sehr stark, bewegen sich immer im negativen Bereich (90 Minuten: -2.3 ± 0.9 bzw. -1.3 ± 0.8) und unterscheiden sich 5 Minuten nach Operationsende signifikant (-3.5 ± 1.0 gegenüber 0.0 ± 0.7). In der Gruppe F/D/K/60 steigt der BEv nach Anästhesieende langsam an (0 Minuten-Wert: -7.8 ± 1.0).

In der Gruppe F/D/N/60 liegt der niedrigste

BEv - Wert fünf Minuten nach der Naloxongabe vor (-7.4 ± 0.9).
In der Folgezeit steigen die Werte deutlich an. Nahezu unverändert
bleiben die Werte in der Gruppe P/A/K/60. Der tiefste Wert mit -6.8 ± 0.7 liegt 180 Minuten nach der Placebogabe vor. Ebenfalls
unverändert bleibt der BEv in der Gruppe P/A/N/60. Die tiefsten Werte
mit -7.6 ± 1.0 bzw. -7.6 ± 1.3 liegen zu den Zeitpunkten 150 und
180 Minuten nach der Naloxongabe vor. Signifikante Unterschiede liegen
nicht vor.

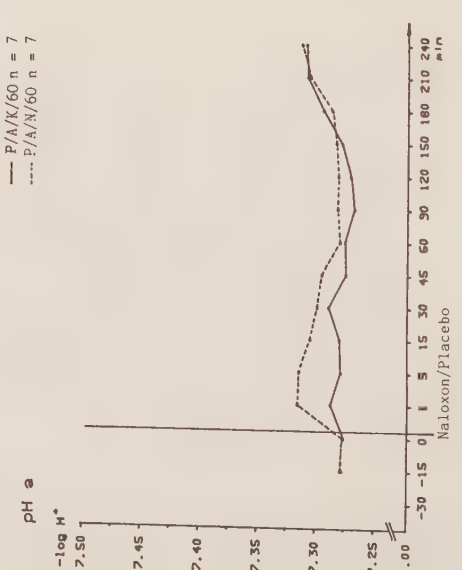
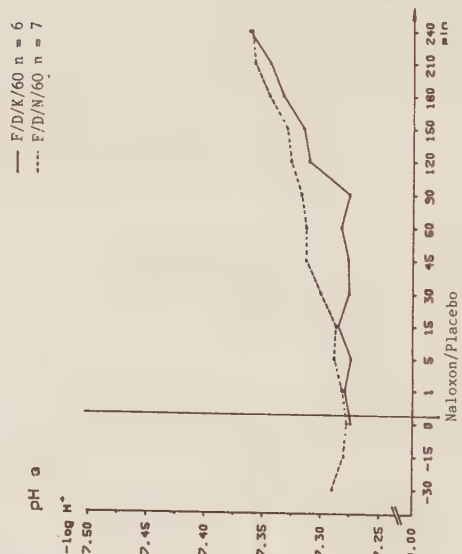
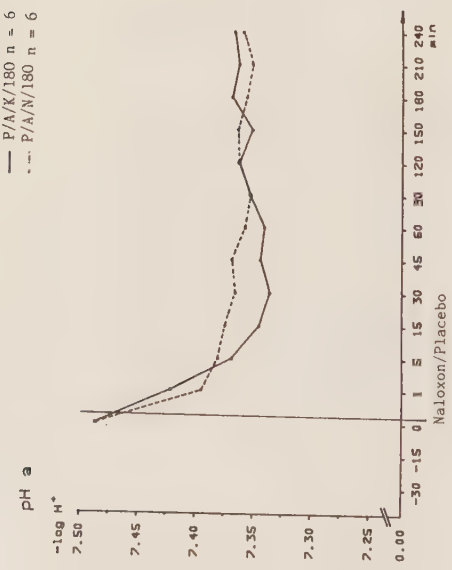
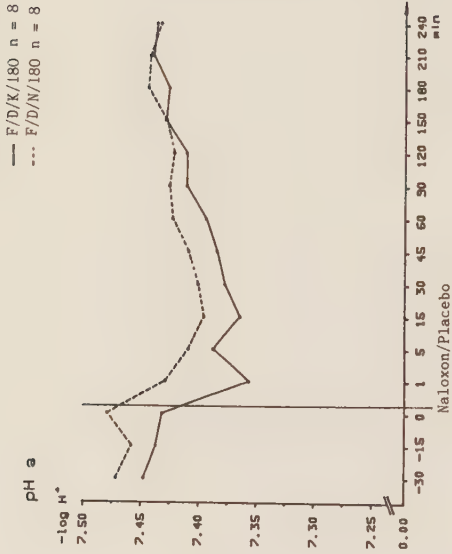


Abb. 7 :

Die Einteilung der x-Achse entspricht nicht dem zeitlichen Abstand der Meßzeitpunkte.
F= Fentanyl, D= Droperidol, P= 1-Polamivet, A= Acetylpromazin, N= Naloxon, K= Kontrolle; 60= einstündige, standardisierte Untersuchung; 180= mehrstündige, klinische Untersuchung.

Tab. 16

pH v - Mittelwerte ± Standardfehler. (-log⁴)

Zeitpunkt (min)	F/D/K/60 n = 6	Signifikanz	F/D/N/60 n = 7	P/A/K/60 n = 7	Signifikanz	P/A/N/60 n = 7
- 30	-	-	7,278 ± 0,011	7,244 ± 0,000	-	7,266 ± 0,007
- 15	7,263 ± 0,016	-	7,255 ± 0,012	7,270 ± 0,009	-	7,259 ± 0,011
0	7,269 ± 0,016	-	7,262 ± 0,005	7,272 ± 0,010	-	7,298 ± 0,004
5	7,277 ± 0,018	-	7,263 ± 0,013	7,274 ± 0,009	-	7,288 ± 0,009
15	7,277 ± 0,017	-	7,285 ± 0,011	7,272 ± 0,009	-	7,285 ± 0,011
30	7,279 ± 0,012	-	7,278 ± 0,011	7,269 ± 0,007	-	7,285 ± 0,013
45	7,273 ± 0,014	-	7,280 ± 0,012	7,262 ± 0,008	-	7,277 ± 0,012
60	7,280 ± 0,016	-	7,297 ± 0,007	7,262 ± 0,008	-	7,266 ± 0,011
90	7,267 ± 0,016	-	7,289 ± 0,010	7,286 ± 0,015	-	7,246 ± 0,012
120	7,281 ± 0,012	-	7,299 ± 0,007	7,257 ± 0,010	-	7,221 ± 0,002
150	7,299 ± 0,008	-	7,295 ± 0,015	7,271 ± 0,013	-	7,268 ± 0,002
180	7,320 ± 0,005	-	7,316 ± 0,013	7,286 ± 0,022	-	7,268 ± 0,000
210	7,328 ± 0,007	-	7,330 ± 0,011	7,291 ± 0,022	-	7,266 ± 0,000
240	7,337 ± 0,007	-	7,325 ± 0,011	7,297 ± 0,023	-	7,227 ± 0,000

Tab. 15

pH a - Mittelwerte ± Standardfehler. (-log⁴)

Zeitpunkt (min)	F/D/K/60 n = 6	Signifikanz	F/D/N/60 n = 7	P/A/K/60 n = 7	Signifikanz	P/A/N/60 n = 7
- 30	-	-	7,290 ± 0,011	7,277 ± 0,003	-	7,279 ± 0,005
- 15	7,275 ± 0,019	-	7,280 ± 0,008	7,276 ± 0,009	-	7,277 ± 0,008
0	7,280 ± 0,020	-	7,282 ± 0,013	7,287 ± 0,010	-	7,316 ± 0,014
5	7,274 ± 0,013	-	7,289 ± 0,008	7,278 ± 0,009	-	7,314 ± 0,004
15	7,285 ± 0,017	-	7,287 ± 0,015	7,280 ± 0,010	-	7,305 ± 0,013
30	7,276 ± 0,017	-	7,300 ± 0,008	7,289 ± 0,015	-	7,299 ± 0,012
45	7,277 ± 0,011	-	7,313 ± 0,009	7,274 ± 0,008	-	7,295 ± 0,010
60	7,283 ± 0,015	-	7,318 ± 0,008	7,275 ± 0,010	-	7,279 ± 0,014
90	7,276 ± 0,012	-	7,327 ± 0,007	7,267 ± 0,016	-	7,282 ± 0,018
120	7,311 ± 0,006	-	7,327 ± 0,006	7,270 ± 0,009	-	7,281 ± 0,020
150	7,316 ± 0,010	-	7,330 ± 0,009	7,278 ± 0,013	-	7,283 ± 0,016
180	7,334 ± 0,008	-	7,346 ± 0,008	7,294 ± 0,015	-	7,286 ± 0,022
210	7,345 ± 0,007	-	7,358 ± 0,010	7,308 ± 0,020	-	7,305 ± 0,023
240	7,363 ± 0,006	-	7,361 ± 0,016	7,308 ± 0,021	-	7,313 ± 0,028

Zeitpunkt (min)	F/D/K/180 n = 8	Signifikanz	F/D/N/180 n = 8	P/A/K/180 n = 6	Signifikanz	P/A/N/180 n = 6
- 30	7,447 ± 0,039	-	7,471 ± 0,051	7,487 ± 0,041	-	7,485 ± 0,033
- 15	7,437 ± 0,032	-	7,458 ± 0,031	7,461 ± 0,028	-	7,395 ± 0,014
0	7,432 ± 0,041	-	7,479 ± 0,033	7,421 ± 0,015	-	7,381 ± 0,017
5	7,388 ± 0,018	-	7,429 ± 0,015	7,369 ± 0,019	-	7,374 ± 0,011
15	7,388 ± 0,020	-	7,409 ± 0,013	7,345 ± 0,019	-	7,366 ± 0,013
30	7,378 ± 0,011	-	7,401 ± 0,006	7,336 ± 0,017	-	7,369 ± 0,019
45	7,385 ± 0,010	-	7,409 ± 0,008	7,344 ± 0,018	-	7,357 ± 0,016
60	7,394 ± 0,018	-	7,423 ± 0,011	7,341 ± 0,016	-	7,357 ± 0,018
90	7,411 ± 0,014	-	7,426 ± 0,009	7,353 ± 0,015	-	7,363 ± 0,029
120	7,412 ± 0,015	-	7,427 ± 0,008	7,363 ± 0,017	-	7,363 ± 0,029
150	7,430 ± 0,017	-	7,429 ± 0,014	7,351 ± 0,022	-	7,364 ± 0,024
180	7,427 ± 0,014	-	7,445 ± 0,006	7,369 ± 0,019	-	7,356 ± 0,024
210	7,441 ± 0,016	-	7,444 ± 0,011	7,363 ± 0,021	-	7,351 ± 0,027
240	7,438 ± 0,016	-	7,434 ± 0,016	7,367 ± 0,022	-	7,359 ± 0,020

Zeitpunkt (min)	F/D/K/180 n = 8	Signifikanz	F/D/N/180 n = 8	P/A/K/180 n = 6	Signifikanz	P/A/N/180 n = 6
- 30	7,402 ± 0,076	-	7,357 ± 0,086	7,434 ± 0,031	-	7,417 ± 0,023
- 15	7,381 ± 0,038	-	7,335 ± 0,049	7,396 ± 0,027	-	7,367 ± 0,015
0	7,388 ± 0,044	-	7,376 ± 0,020	7,386 ± 0,014	-	7,372 ± 0,013
5	7,340 ± 0,036	-	7,330 ± 0,031	7,339 ± 0,014	-	7,360 ± 0,011
15	7,359 ± 0,022	-	7,311 ± 0,009	7,314 ± 0,019	-	7,336 ± 0,012
30	7,343 ± 0,014	-	7,368 ± 0,012	7,325 ± 0,020	-	7,332 ± 0,015
45	7,353 ± 0,011	-	7,360 ± 0,019	7,318 ± 0,021	-	7,334 ± 0,014
60	7,355 ± 0,011	-	7,373 ± 0,020	7,318 ± 0,019	-	7,328 ± 0,021
90	7,359 ± 0,011	-	7,372 ± 0,016	7,339 ± 0,020	-	7,334 ± 0,019
120	7,354 ± 0,011	-	7,397 ± 0,016	7,337 ± 0,023	-	7,318 ± 0,019
150	7,372 ± 0,011	-	7,393 ± 0,012	7,330 ± 0,024	-	7,314 ± 0,018
180	7,361 ± 0,016	-	7,363 ± 0,018	-	-	-
210	7,353 ± 0,016	-	-	-	-	-
240	7,379 ± 0,022	-	-	-	-	-

Tab. 18

HCO₃⁻ - Mittelwerte ± Standardfehler (mmol/l)

Zeitpunkt (min)	F/D/K/60 n = 6	Signi- fikanz	F/D/N/60 n = 7	P/A/K/60 n = 7	Signi- fikanz	P/A/N/60 n = 7
- 30	-		19,3 ± 0,6	18,7 ± 0,6		18,6 ± 0,7
- 15	18,1 ± 0,9		19,2 ± 0,6	19,3 ± 0,6		19,0 ± 0,6
0	18,4 ± 1,0		19,4 ± 0,6	19,3 ± 0,5		18,8 ± 0,6
5	18,5 ± 1,1		18,8 ± 0,2	19,3 ± 0,7		18,1 ± 0,6
15	18,1 ± 1,0		18,5 ± 1,1	19,8 ± 0,6		18,2 ± 0,6
30	18,5 ± 1,2		19,1 ± 0,3	20,2 ± 0,5		18,8 ± 0,6
45	18,2 ± 1,1		19,1 ± 0,2	20,2 ± 0,6	*	19,0 ± 0,7
60	18,6 ± 1,0		19,0 ± 0,6	20,2 ± 0,7		18,8 ± 0,8
90	18,6 ± 1,1		20,0 ± 0,4	19,9 ± 0,6		19,2 ± 0,9
120	19,1 ± 1,1		20,3 ± 0,7	19,8 ± 1,0		18,8 ± 0,9
150	19,1 ± 1,1		20,8 ± 0,5	19,5 ± 0,7		19,1 ± 0,8
180	20,1 ± 0,8		20,3 ± 0,7	18,9 ± 0,5		19,0 ± 1,3
210	20,3 ± 0,9		20,8 ± 0,3	19,8 ± 0,8		20,6 ± 0,0
240	20,3 ± 1,0		21,0 ± 0,3	19,6 ± 0,5		19,8 ± 0,0

Tab. 17

HCO₃⁻ - Mittelwerte ± Standardfehler (mmol/l)

Zeitpunkt (min)	F/D/K/60 n = 6	Signi- fikanz	F/D/N/60 n = 7	P/A/K/60 n = 7	Signi- fikanz	P/A/N/60 n = 7
- 30	-		18,5 ± 0,4	19,4 ± 0,7		18,7 ± 0,6
- 15	18,3 ± 1,2		18,7 ± 0,6	18,2 ± 0,8		17,5 ± 0,7
0	18,1 ± 1,1		18,2 ± 0,5	18,5 ± 0,6		18,3 ± 0,6
5	17,7 ± 1,4		18,5 ± 0,5	18,4 ± 0,5		17,7 ± 0,5
15	17,2 ± 1,5		17,5 ± 0,6	19,2 ± 0,5		18,6 ± 0,6
30	16,8 ± 1,5		16,6 ± 0,6	19,0 ± 0,7		18,5 ± 0,7
45	16,8 ± 1,3		17,7 ± 0,4	18,8 ± 0,5		18,5 ± 0,7
60	17,0 ± 1,4		18,5 ± 0,5	19,7 ± 0,7		19,7 ± 0,7
90	17,5 ± 1,1		17,9 ± 0,5	18,4 ± 0,7		18,4 ± 0,7
120	17,5 ± 1,1		18,7 ± 0,2	18,4 ± 0,8		18,4 ± 0,8
150	18,2 ± 1,0		18,7 ± 0,2	18,5 ± 0,9		18,5 ± 0,9
180	18,1 ± 0,9		18,6 ± 0,7	18,0 ± 0,6		18,7 ± 0,5
210	18,2 ± 0,5		19,8 ± 0,3	18,1 ± 0,4		19,7 ± 0,7
240	18,5 ± 0,8	*	20,2 ± 0,4	18,2 ± 0,4		20,0 ± 0,5
				18,0 ± 0,4		

Tab. 16

HCO₃⁻ - Mittelwerte ± Standardfehler (mmol/l)

Zeitpunkt (min)	F/D/K/180 n = 8	Signi- fikanz	F/D/N/180 n = 8	P/A/K/180 n = 6	Signi- fikanz	P/A/N/180 n = 6
- 30	21,4 ± 1,0		20,6 ± 1,3	22,5 ± 1,0		23,1 ± 0,5
- 15	23,7 ± 1,1		20,2 ± 0,9	22,5 ± 1,0		23,1 ± 0,5
0	23,8 ± 1,3		23,0 ± 0,9	22,5 ± 1,0		23,1 ± 0,5
5	24,2 ± 0,9		21,6 ± 1,0	22,5 ± 1,0		23,1 ± 0,5
15	23,2 ± 0,8		20,8 ± 1,0	22,5 ± 1,0		23,1 ± 0,5
30	22,1 ± 0,6		20,9 ± 0,9	22,5 ± 1,0		23,1 ± 0,5
45	22,2 ± 0,7		20,9 ± 0,9	22,5 ± 1,0		23,1 ± 0,5
60	22,2 ± 0,6		21,5 ± 0,6	22,5 ± 1,0		23,1 ± 0,5
90	22,3 ± 0,6		21,2 ± 0,9	22,5 ± 1,0		23,1 ± 0,5
120	21,7 ± 0,4		20,1 ± 0,7	22,5 ± 1,0		23,1 ± 0,5
150	21,2 ± 0,4		19,3 ± 0,8	22,5 ± 1,0		23,1 ± 0,5
180	21,0 ± 0,3		19,5 ± 1,5	22,5 ± 1,0		23,1 ± 0,5
210	21,0 ± 0,6	*	18,4 ± 0,7	22,5 ± 1,0		23,1 ± 0,5
240	21,3 ± 0,8		18,8 ± 0,9	22,5 ± 1,0		23,1 ± 0,5

Zeitpunkt (min)	F/D/K/180 n = 8	Signi- fikanz	F/D/N/180 n = 8	P/A/K/180 n = 6	Signi- fikanz	P/A/N/180 n = 6
- 30	24,7 ± 0,9		21,4 ± 2,9	25,4 ± 2,2		23,1 ± 0,6
- 15	23,9 ± 1,1		22,1 ± 0,8	25,4 ± 2,2		23,1 ± 0,6
0	24,9 ± 1,7		22,3 ± 1,8	25,4 ± 2,2		23,1 ± 0,6
5	25,0 ± 0,9		22,1 ± 1,3	24,4 ± 1,0		24,6 ± 1,0
15	23,5 ± 0,8		21,5 ± 1,3	24,4 ± 1,0		24,4 ± 0,8
30	23,5 ± 0,8		22,2 ± 0,9	24,7 ± 1,1		24,5 ± 1,0
45	23,0 ± 0,5		23,0 ± 0,9	24,8 ± 1,0		24,8 ± 1,2
60	23,0 ± 0,6		21,6 ± 1,5	24,2 ± 0,9		25,0 ± 0,5
90	23,5 ± 0,8		20,6 ± 1,1	24,7 ± 0,9		25,0 ± 0,5
120	23,3 ± 0,6		22,4 ± 0,6	24,8 ± 1,1		24,5 ± 0,7
150	23,3 ± 0,6		20,9 ± 0,9	24,3 ± 0,8		25,2 ± 0,8
180	22,2 ± 0,8		21,1 ± 0,6	24,6 ± 0,9		25,2 ± 0,7
210	22,1 ± 0,8		22,2 ± 0,6	24,1 ± 1,0		24,6 ± 0,6
240	21,6 ± 1,7		21,7 ± 1,0	24,2 ± 0,6		25,0 ± 0,5
			21,6 ± 0,9	23,2 ± 1,0		24,8 ± 0,7

BE a - Mittelwerte $\pm$ Standardfehler (mhol/l)

Tab. 19

Zeitpunkt (min)	F/D/K/60 n = 6	Signif- fikanz	P/A/K/60 n = 7	Signif- fikanz	P/A/N/60 n = 7
- 30	-		-6,8 $\pm$ 0,6	-	-7,0 $\pm$ 0,4
- 15	-		-7,3 $\pm$ 0,7	-	-8,0 $\pm$ 0,7
0	-7,4 $\pm$ 1,3		-7,0 $\pm$ 0,6		-6,5 $\pm$ 0,6
1	-7,6 $\pm$ 1,2		-7,1 $\pm$ 0,6		-7,0 $\pm$ 0,5
5	-7,9 $\pm$ 1,2		-6,9 $\pm$ 0,5		-7,0 $\pm$ 0,5
15	-8,1 $\pm$ 1,4		-7,4 $\pm$ 0,5		-7,3 $\pm$ 0,5
30	-8,7 $\pm$ 1,6		-6,4 $\pm$ 0,6		-7,0 $\pm$ 0,5
45	-8,7 $\pm$ 1,3		-6,9 $\pm$ 0,5		-6,7 $\pm$ 0,7
60	-8,3 $\pm$ 1,5		-6,4 $\pm$ 0,5		-7,8 $\pm$ 0,7
90	-8,0 $\pm$ 1,0		-7,9 $\pm$ 1,1		-7,2 $\pm$ 0,8
120	-7,3 $\pm$ 1,0		-7,1 $\pm$ 0,8		-7,1 $\pm$ 1,0
150	-6,8 $\pm$ 0,9		-7,6 $\pm$ 0,7		-7,0 $\pm$ 1,0
180	-6,3 $\pm$ 0,9		-7,1 $\pm$ 0,5		-6,8 $\pm$ 0,8
210	-5,9 $\pm$ 0,6		-6,7 $\pm$ 0,6		-5,6 $\pm$ 1,0
240	-5,3 $\pm$ 0,7		-6,5 $\pm$ 0,7		-5,2 $\pm$ 0,8

BE v - Mittelwerte $\pm$ Standardfehler (mhol/l)

Tab. 20

Zeitpunkt (min)	F/D/K/60 n = 6	Signif- fikanz	F/D/N/60 n = 7	Signif- fikanz	P/A/K/60 n = 7	Signif- fikanz	P/A/N/60 n = 7
- 30	-		-6,7 $\pm$ 0,5		-7,7 $\pm$ 0,0		-2,7 $\pm$ 4,8
- 15	-		-7,1 $\pm$ 0,7		-6,5 $\pm$ 0,5		-7,1 $\pm$ 0,5
0	-7,8 $\pm$ 1,0		-6,8 $\pm$ 0,5		-6,5 $\pm$ 0,6		-6,5 $\pm$ 0,6
1	-7,4 $\pm$ 1,1		-6,7 $\pm$ 0,3		-6,4 $\pm$ 0,6		-6,8 $\pm$ 0,4
5	-7,2 $\pm$ 1,3		-7,4 $\pm$ 0,9		-5,8 $\pm$ 0,5		-7,2 $\pm$ 0,9
15	-7,5 $\pm$ 1,3		-6,5 $\pm$ 0,3		-5,8 $\pm$ 0,5		-6,7 $\pm$ 0,7
30	-7,1 $\pm$ 1,3		-6,6 $\pm$ 0,3		-6,0 $\pm$ 0,7		-6,8 $\pm$ 0,4
45	-7,5 $\pm$ 1,1		-6,6 $\pm$ 0,4		-6,3 $\pm$ 0,6		-7,1 $\pm$ 0,9
60	-7,0 $\pm$ 1,1		-6,3 $\pm$ 0,6		-6,5 $\pm$ 1,1		-7,2 $\pm$ 1,0
90	-7,3 $\pm$ 1,1		-6,0 $\pm$ 0,6		-6,8 $\pm$ 0,7		-7,4 $\pm$ 2,7
120	-6,6 $\pm$ 1,0		-5,2 $\pm$ 0,5		-6,6 $\pm$ 0,5		-7,6 $\pm$ 1,9
150	-6,2 $\pm$ 1,0		-4,9 $\pm$ 0,3		-6,8 $\pm$ 0,7		-7,6 $\pm$ 1,3
180	-5,0 $\pm$ 0,7		-4,8 $\pm$ 0,5		-5,8 $\pm$ 1,0		-6,6 $\pm$ 1,0
210	-4,4 $\pm$ 0,8		-4,1 $\pm$ 0,3		-5,7 $\pm$ 0,9		-5,6 $\pm$ 1,0
240	-4,2 $\pm$ 0,8		-4,0 $\pm$ 0,3				-7,2 $\pm$ 0,0

Zeitpunkt
(min)

Zeitpunkt (min)	F/D/K/180 n = 8	Signif- fikanz	F/D/N/180 n = 8	Signif- fikanz	P/A/K/180 n = 6	Signif- fikanz	P/A/N/180 n = 6
- 30	-1,3 $\pm$ 1,1		-1,0 $\pm$ 0,4		-		-
- 15	0,6 $\pm$ 1,0		-0,6 $\pm$ 0,6		-		-
0	0,5 $\pm$ 1,3		-1,2 $\pm$ 0,9		1,0 $\pm$ 0,7		0,0 $\pm$ 0,7
1	-0,8 $\pm$ 0,8		-0,5 $\pm$ 0,9		-0,6 $\pm$ 0,6		-0,2 $\pm$ 1,0
5	-1,0 $\pm$ 0,7		-1,2 $\pm$ 1,0		-0,5 $\pm$ 0,9		0,0 $\pm$ 0,8
15	-2,0 $\pm$ 0,6		-2,6 $\pm$ 0,9		-1,1 $\pm$ 0,8		-0,3 $\pm$ 0,7
30	-2,0 $\pm$ 0,8		-2,6 $\pm$ 0,6		-1,7 $\pm$ 0,8		-0,6 $\pm$ 0,9
45	-1,8 $\pm$ 0,6		-1,9 $\pm$ 0,4		-1,6 $\pm$ 0,8		-0,8 $\pm$ 1,1
60	-1,8 $\pm$ 0,6		-1,9 $\pm$ 0,6		-1,8 $\pm$ 0,7		-0,6 $\pm$ 0,5
90	-1,8 $\pm$ 0,6		-2,6 $\pm$ 0,7		-1,9 $\pm$ 0,8		-1,2 $\pm$ 0,7
120	-1,8 $\pm$ 0,6		-3,3 $\pm$ 0,7		-1,5 $\pm$ 0,5		-0,6 $\pm$ 0,9
150	-1,8 $\pm$ 1,0		-2,7 $\pm$ 0,9		-1,9 $\pm$ 0,7		-0,6 $\pm$ 0,8
180	-1,8 $\pm$ 0,5		-3,3 $\pm$ 1,2		-2,1 $\pm$ 1,1		-1,0 $\pm$ 0,6
210	-1,8 $\pm$ 0,6		-3,5 $\pm$ 0,9		-2,2 $\pm$ 1,1		-0,9 $\pm$ 0,8
240	-1,8 $\pm$ 1,0		-3,4 $\pm$ 0,9		-2,4 $\pm$ 0,7		-1,3 $\pm$ 0,8

3.3.4. Hämoglobingehalt

3.3.4.1. Arterieller Hämoglobingehalt (g%)

Tabelle 21 Seite 81

Der Hba ist in der Gruppe P/A/K/180 über die gesamte Untersuchungsdauer nahezu konstant. 120 Minuten nach Operationsende liegt er bei 11.4 ± 1.2 . In der Gruppe P/A/N/180 steigen die Hba-Werte im Verlauf der Untersuchungen leicht an. Der höchste Wert beträgt 12.4 ± 0.5 zum Zeitpunkt 210 Minuten.

In der Gruppe F/D/K/180 nimmt der Hba kontinuierlich bis auf 15.0 ± 0.7 zu. In der entsprechenden Naloxongruppe bleiben die Werte immer auf gleicher Höhe (60 Minuten-Wert: 12.9 ± 0.8).

Die Hba-Werte der Gruppe F/D/K/60 fallen im Untersuchungszeitraum wenig ab (240 Minuten-Wert: 11.9 ± 0.7), in der Naloxongruppe steigen die Werte (240 Minuten-Wert: 13.1 ± 0.7).

In den Gruppen P/A/K/60 und P/A/N/60 sind die Hba-Werte konstant (120 Minuten-Werte: 12.7 ± 0.8 bzw. 12.1 ± 0.5).

3.3.4.2.. Venöser Hämoglobingehalt (g%)

Tabelle 22 Seite 81

In der Gruppe P/A/K/180 ändert sich der Hbv während der Untersuchungen nicht (120 Minuten-Wert: 11.6 ± 1.2). In der Gruppe P/A/N/180 steigen die Hbv-Werte auf 12.8 ± 0.7 gegen Versuchsende an.

Die Werte des Hbv bleiben in der Gruppe F/D/K/180 unverändert (120 Minuten-Wert: 13.8 ± 0.7). Dasselbe gilt für die Naloxongruppe.

Hier zeichnet sich in den letzten 60 Minuten der Untersuchung ein leichter Hbv-Anstieg ab (240 Minuten-Wert: 13.8 ± 1.0). In den

Gruppen F/D/K/60 und F/D/N/60 nehmen die Werte des Hbv im Verlauf der Untersuchungen leicht ab. Die 240 Minuten-Werte sind 12.4 ± 0.6 und 12.9 ± 0.6 . In der Gruppe P/A/K/60 ändert sich der Hbv nicht (120 Minuten-Wert: 12.7 ± 0.7), dasselbe gilt für die Naloxongruppe (120 Minuten-Wert: 12.3 ± 0.6).

Tab. 22

Hb - Mittelwerte $\pm$ Standardfehler (g%)

Zeitpunkt (min)	F/D/K/60 n = 6	Signi- fikanz	F/D/N/60 n = 7	P/A/K/60 n = 7	Signi- fikanz	P/A/N/60 n = 7
- 30	-	-	-	-	-	-
- 15	13,1 $\pm$ 0,8	-	13,6 $\pm$ 0,6	12,6 $\pm$ 0,5	-	11,5 $\pm$ 0,6
0	13,0 $\pm$ 0,6	-	14,0 $\pm$ 0,5	13,4 $\pm$ 0,9	-	11,3 $\pm$ 0,8
5	12,6 $\pm$ 0,5	-	14,5 $\pm$ 0,6	12,7 $\pm$ 0,6	-	11,7 $\pm$ 0,6
15	12,6 $\pm$ 0,5	-	13,2 $\pm$ 0,6	12,5 $\pm$ 0,6	-	11,5 $\pm$ 0,7
30	12,8 $\pm$ 0,5	-	13,2 $\pm$ 0,6	12,6 $\pm$ 0,5	-	11,5 $\pm$ 0,7
45	12,8 $\pm$ 0,5	-	12,9 $\pm$ 0,7	12,8 $\pm$ 0,8	-	11,2 $\pm$ 1,2
60	12,7 $\pm$ 0,5	-	12,8 $\pm$ 0,7	12,6 $\pm$ 0,7	-	11,2 $\pm$ 1,2
90	12,6 $\pm$ 0,4	-	12,7 $\pm$ 0,9	13,4 $\pm$ 0,7	-	11,8 $\pm$ 0,8
120	12,6 $\pm$ 0,5	-	12,8 $\pm$ 0,7	12,7 $\pm$ 0,7	-	12,3 $\pm$ 0,6
150	12,6 $\pm$ 0,5	-	12,8 $\pm$ 0,3	12,7 $\pm$ 0,8	-	11,3 $\pm$ 0,7
180	12,5 $\pm$ 0,6	-	12,0 $\pm$ 0,7	12,4 $\pm$ 0,9	-	11,0 $\pm$ 1,1
210	12,0 $\pm$ 0,5	-	12,4 $\pm$ 0,6	12,9 $\pm$ 0,8	-	14,0 $\pm$ 0,9
240	12,4 $\pm$ 0,6	-	12,9 $\pm$ 0,6	12,8 $\pm$ 0,7	-	12,6 $\pm$ 1,4

Tab. 21

Hb - Mittelwerte $\pm$ Standardfehler (g%)

Zeitpunkt (min)	F/D/K/60 n = 6	Signi- fikanz	F/D/N/60 n = 7	P/A/K/60 n = 7	Signi- fikanz	P/A/N/60 n = 7
- 30	-	-	-	-	-	-
- 15	12,8 $\pm$ 0,6	-	12,7 $\pm$ 0,7	12,3 $\pm$ 0,8	-	10,7 $\pm$ 0,7
0	12,7 $\pm$ 0,6	-	12,7 $\pm$ 0,4	12,3 $\pm$ 0,7	-	11,2 $\pm$ 0,7
5	12,6 $\pm$ 0,7	-	14,2 $\pm$ 0,9	12,3 $\pm$ 0,8	-	11,7 $\pm$ 1,0
15	11,9 $\pm$ 0,6	-	13,5 $\pm$ 0,8	12,4 $\pm$ 0,8	-	11,1 $\pm$ 0,9
30	12,1 $\pm$ 0,7	-	12,9 $\pm$ 1,0	12,6 $\pm$ 0,7	-	11,3 $\pm$ 0,7
45	12,1 $\pm$ 0,5	-	12,8 $\pm$ 0,5	12,2 $\pm$ 0,5	-	11,4 $\pm$ 0,7
60	12,2 $\pm$ 0,8	-	13,1 $\pm$ 0,4	12,4 $\pm$ 0,7	-	11,1 $\pm$ 0,5
90	12,6 $\pm$ 0,5	-	13,1 $\pm$ 0,9	12,7 $\pm$ 0,7	-	11,2 $\pm$ 0,8
120	12,2 $\pm$ 0,6	-	12,4 $\pm$ 0,6	12,7 $\pm$ 0,8	-	12,1 $\pm$ 0,5
150	12,3 $\pm$ 0,5	-	12,6 $\pm$ 0,7	12,5 $\pm$ 0,9	-	11,5 $\pm$ 0,5
180	12,2 $\pm$ 0,7	-	11,8 $\pm$ 0,8	12,3 $\pm$ 0,8	-	11,0 $\pm$ 0,5
210	11,9 $\pm$ 0,5	-	13,2 $\pm$ 0,9	12,7 $\pm$ 0,5	-	11,0 $\pm$ 0,7
240	11,9 $\pm$ 0,7	-	13,1 $\pm$ 0,7	12,4 $\pm$ 0,8	-	11,3 $\pm$ 0,7

n = 6

Signi-
fikanz

P/A/K/180
n = 6

F/D/N/180
n = 8

Signi-
fikanz

F/D/K/180
n = 8

Zeitpunkt
(min)

Zeitpunkt (min)	F/D/K/180 n = 8	Signi- fikanz	F/D/N/180 n = 8	P/A/K/180 n = 6	Signi- fikanz	P/A/N/180 n = 6
- 30	-	-	-	-	-	-
- 15	13,0 $\pm$ 0,8	-	13,0 $\pm$ 1,0	12,4 $\pm$ 1,3	-	11,6 $\pm$ 0,9
0	13,4 $\pm$ 0,8	-	13,0 $\pm$ 1,1	11,7 $\pm$ 1,5	-	11,5 $\pm$ 0,6
5	13,6 $\pm$ 0,9	-	12,6 $\pm$ 0,8	11,6 $\pm$ 1,3	-	11,6 $\pm$ 0,8
15	13,2 $\pm$ 0,7	-	12,8 $\pm$ 1,0	11,9 $\pm$ 1,2	-	11,6 $\pm$ 0,8
30	13,6 $\pm$ 0,8	-	13,0 $\pm$ 0,7	12,0 $\pm$ 1,7	-	11,9 $\pm$ 0,9
45	14,0 $\pm$ 0,8	-	12,4 $\pm$ 1,2	10,9 $\pm$ 1,5	-	12,1 $\pm$ 0,8
60	14,1 $\pm$ 0,9	-	12,5 $\pm$ 0,9	11,2 $\pm$ 1,2	-	11,7 $\pm$ 0,8
90	13,8 $\pm$ 0,7	-	12,6 $\pm$ 1,1	11,4 $\pm$ 1,6	-	11,8 $\pm$ 0,9
120	13,4 $\pm$ 0,9	-	13,0 $\pm$ 1,0	11,6 $\pm$ 1,2	-	12,4 $\pm$ 0,8
150	14,0 $\pm$ 1,0	-	13,6 $\pm$ 0,9	11,2 $\pm$ 1,4	-	12,6 $\pm$ 0,7
180	13,6 $\pm$ 1,0	-	13,6 $\pm$ 0,9	11,4 $\pm$ 1,3	-	12,6 $\pm$ 0,7
210	13,3 $\pm$ 0,9	-	13,8 $\pm$ 1,0	11,3 $\pm$ 1,5	-	12,8 $\pm$ 0,7
240	13,3 $\pm$ 0,9	-	13,8 $\pm$ 1,0	11,3 $\pm$ 1,5	-	12,8 $\pm$ 0,7

P/A/N/180
n = 6

Signi-
fikanz

P/A/K/180
n = 6

F/D/N/180
n = 8

Signi-
fikanz

F/D/K/180
n = 8

Zeitpunkt
(min)

Zeitpunkt (min)	F/D/K/180 n = 8	Signi- fikanz	F/D/N/180 n = 8	P/A/K/180 n = 6	Signi- fikanz	P/A/N/180 n = 6
- 30	-	-	-	-	-	-
- 15	13,0 $\pm$ 0,8	-	12,9 $\pm$ 1,0	11,4 $\pm$ 0,9	-	11,6 $\pm$ 0,8
0	13,0 $\pm$ 0,8	-	12,6 $\pm$ 1,0	11,7 $\pm$ 0,8	-	11,6 $\pm$ 0,8
5	13,2 $\pm$ 0,9	-	12,9 $\pm$ 1,1	11,4 $\pm$ 0,8	-	11,9 $\pm$ 0,9
15	13,1 $\pm$ 0,7	-	12,4 $\pm$ 1,0	11,6 $\pm$ 0,7	-	12,1 $\pm$ 0,8
30	13,2 $\pm$ 0,8	-	13,0 $\pm$ 1,0	11,3 $\pm$ 1,2	-	11,8 $\pm$ 0,7
45	14,2 $\pm$ 0,8	-	12,9 $\pm$ 0,8	11,4 $\pm$ 1,4	-	12,1 $\pm$ 0,5
60	14,1 $\pm$ 0,8	-	12,4 $\pm$ 0,9	11,7 $\pm$ 1,4	-	11,8 $\pm$ 0,3
90	14,3 $\pm$ 0,9	-	14,4 $\pm$ 0,9	11,3 $\pm$ 0,9	-	12,0 $\pm$ 0,5
120	14,1 $\pm$ 1,0	-	12,9 $\pm$ 1,1	11,4 $\pm$ 1,2	-	12,4 $\pm$ 0,5
150	14,4 $\pm$ 0,9	-	12,6 $\pm$ 1,0	11,3 $\pm$ 0,9	-	12,4 $\pm$ 0,5
180	14,0 $\pm$ 1,0	-	12,5 $\pm$ 1,0	11,4 $\pm$ 1,2	-	12,0 $\pm$ 0,5
210	14,6 $\pm$ 0,7	-	13,2 $\pm$ 0,9	11,4 $\pm$ 1,2	-	12,0 $\pm$ 0,5
240	15,0 $\pm$ 0,7	-	13,2 $\pm$ 0,9	12,0 $\pm$ 0,5	-	12,0 $\pm$ 0,5

3.3.5. Anästhesiebedingte Veränderungen am Auge (Gruppen 1-8)

Tabelle 23 Seite 85

21 von 30 untersuchten Hunden in den Kontrolluntersuchungen zeigen einen 30 Minuten oder länger dauernden Vorfall der Nickhaut nach der Applikation des Placebos.

7 von 30 untersuchten Hunden in den Naloxongruppen haben länger als 30 Minuten einen Nickhautvorfall. Bei insgesamt 15 Hunden verschwindet der Nickhautvorfall spätestens 5 Minuten nach der Naloxonapplikation. 8 Hunde sind nicht auswertbar.

9 von 15 auswertbaren Hunden aus den Kontrollgruppen weisen länger als 15 Minuten nach Placebogabe eine Bulbusrotation auf.

1 Hund von 13 auswertbaren, naloxonbehandelten Tieren hat über die Untersuchungsdauer hinaus rotierte Bulbi. Alle anderen Hunde zeigen bereits zum ersten Meßpunkt nach der Naloxongabe keine Bulbusrotation mehr.

3.3.6. Relaxation (Gruppen 1-8)

Tabelle 23 Seite 85

Bis auf 1 Tier zeigen alle 27 auswertbaren Tiere unmittelbar nach der Naloxongabe eine Aufhebung der Kiefermuskelrelaxation und der Gliedmaßenrelaxation oder in 7 Fällen eine Aufhebung der Relaxation in einem der beiden Muskelsysteme, wenn eine Auswertung des zweiten Parameters nicht möglich ist. In den Kontrollgruppen zeigen 4 von 19 auswertbaren Tieren unmittelbar nach der Placebogabe einen Tonus in der Kiefermuskulatur und bei 5 von 22 Tieren erlischt die Gliedmaßenrelaxation zu diesem Zeitpunkt. In 12 Fällen hält die Relaxation der Gliedmaßen bis zur 30. Minute nach der Placebogabe an oder dauert darüber hinaus. Statistisch signifikant sind diese Unterschiede für die Gruppen mit 1-Polamivet^R/Acetylpromazin-Anästhesie.

3.3.7. Berührungsreflexe

Tabelle 23 Seite 85

Der Lidreflex verhält sich in allen Gruppen sehr uneinheitlich und kann nicht ausgewertet werden. Dasselbe gilt für die Überprüfung der Hautsensibilität.

In den Naloxongruppen setzen mit Ausnahme von 3 Fällen bei allen Hunden der Ohrblasreflex, der Schluckreflex und der Hustenreflex verbunden mit dem Aushusten des Endotrachealtubus spätestens 5 Minuten nach der Naloxoninjektion ein.

In den Kontrollgruppen dauert es bei 20 Hunden 15 Minuten oder länger, bis einer der 3 genannten Reflexe nach der Placebogabe einsetzt. Bei 10 Hunden setzt spätestens 5 Minuten nach der Placebogabe einer der 3 Berührungsreflexe ein. Bei 11 Hunden dauert es länger als 60 Minuten, bis alle 3 Berührungsreflexe auslösbar sind. Der Zwischenzehenreflex ist bei 6 Kontrollhunden ab der 15. Minute nach der Placeboinjektion, bei 13 Hunden erst später auslösbar. Bei den 4 übrigen auswertbaren Tieren setzt der Zwischenzehenreflex spätestens 5 Minuten nach der Placeboinjektion ein.

15 Hunde, die mit Naloxon behandelt werden, zeigen spätestens 5 Minuten nach der Naloxoninjektion einen positiven Zwischenzehenreflex. 5 Hunde reagieren ab der 15. Minute auf ein Kneifen in den Zwischenzehenbereich. Bei weiteren 5 untersuchten und ausgewerteten Tieren setzt der Zwischenzehenreflex erst zu einem späteren Zeitpunkt ein. Signifikante Unterschiede bestehen für die Gruppen P/A/K/180 und P/A/N/180 für Schluckreflex und Intubationstoleranz, für die Gruppen F/D/K/180 und F/D/N/180 ebenfalls für Schluckreflex und Intubationstoleranz, für die Gruppen F/D/N/60 und F/D/K/60 bei keinem der Berührungsreflexe und für die Gruppen P/A/K/60 und P/A/N/60 bei Zwischenzehenreflex, Schluckreflex und Intubationstoleranz.

3.3.8. Dem Willen unterworfenen Reaktionen

Tabelle 23 Seite 85

Das erste Kopfbeugen erfolgt in den Naloxongruppen bei allen Tieren unmittelbar nach der Naloxoninjektion. In den Placebogruppen heben 4 Tiere den Kopf ebenfalls kurz nach der Injektion des Placebos. 2 Tiere können den Kopf 15 Minuten nach der Placeboinjektion erstmals heben, bei 5 Tieren erfolgt das Kopfbeugen ab der 30. Minute. Die restlichen 12 auswertbaren Hunde können den Kopf erst zu einem späteren Zeitpunkt anheben.

In den Naloxongruppen unternehmen 14 Tiere von 28 auswertbaren bis zur 5. Minute nach dem Injektionszeitpunkt einen oder mehrere Aufstehversuche. Nach 15 Minuten versuchen 2 weitere Hunde aufzustehen. Ein Tier unternimmt zwischen der 15. und 30. Minute, die 13 anderen unternehmen erst nach der 30. Minute den ersten Aufstehversuch. 2 Tiere versuchen bis zur 240. Minute zu keinem Zeitpunkt aufzustehen.

Bei den Tieren, die den Kontrollgruppen angehören, versuchen 2 Tiere unmittelbar nach der Placebogabe, 3 Tiere bis zur 15. Minute, 7 Tiere bis zur 30. Minute und die restlichen 18 Tiere nach der 30. Minute aufzustehen. 5 Tiere unternehmen während der 240 Minuten dauernden Untersuchungsperiode keinen Aufstehversuch.

In den Gruppen P/A/N/180 und F/D/N/180 können bis zur 240. Minute 2 Tiere stehen. Ebenfalls 2 Tiere können bis zum Versuchsende in den entsprechenden Kontrollgruppen stehen.

7 Tiere aus den Gruppen P/A/N/60 und F/D/N/60 können bereits 5 Minuten nach der Naloxongabe stehen. Die übrigen 8 Tiere in diesen Gruppen vermögen erst ab der 90. Minute oder später, 2 Tiere erst nach der 240. Minute aufzustehen. In den Gruppen P/A/K/60 und F/D/K/60 können 2 Tiere bis zur 15. Minute, 2 Tiere bis zur 30. Minute, 2 bis zur 45. Minute, 1 bis zur 60. Minute und alle übrigen erst zu einem späteren Zeitpunkt stehen. 2 Tiere erreichen innerhalb der Versuchszeit kein Stehvermögen.

21 Tiere von 27 auswertbaren sind 5 Minuten nach der Naloxongabe ansprechbar. Die übrigen 6 erreichen zwischen der 15. und 150. Minute

einen Zustand, in dem sie ansprechbar sind.

4 von 27 auswertbaren Tieren aus den Kontrollgruppen sind innerhalb der ersten 5 Minuten nach der Placebogabe ansprechbar. 10 Tiere sind zusätzlich bis zur 30. Minute, 1 Tier bis zur 45. Minute ansprechbar. Alle übrigen Hunde können erst zwischen der 60. und 240. Minute, ein Tier erst nach der 240. Minute als ansprechbar eingestuft werden.

Für die Gruppen P/A/K/180 und P/A/N/180 existieren für die Parameter Ansprechbarkeit und Erstes Heben des Kopfes, für die Gruppen F/D/N/60 und F/D/K/60 für den Parameter Ansprechbarkeit und für die Gruppen P/A/K/60 und P/A/N/60 für die Parameter Aufstehversuch, Ansprechbarkeit und Erstes Heben des Kopfes signifikante Unterschiede.

Tab 23: Beurteilung der Reflexe und des Wach-/Schlafzustandes

1. Zeile: Anzahl auswertbarer Tiere Mittelwert für die auswertbaren Tiere/ $\pm$ Standardabweichung
2. Zeile: minimaler/maximaler Einzelwert für alle untersuchten Tiere

Minuten nach Placebo bzw. Naloxoninjektion	F/D/K/180 n=8	F/D/N/180 n=8	F/D/K/60 n=7	F/D/N/60 n=7	P/A/K/180 n=8	P/A/N/180 n=7	P/A/K/60 n=7	P/A/N/60 n=8
Nickhautvorfall geht zurück	4 150/60 120/240	5 32/66 1/240	4 92/105 1/240	6 6/12 1/30	2 135/106 60/240	3 1/0 1/240	2 45/21 30/60	3 1/0 1/1
Bulbusrotation geht zurück	6 70/79 1/240	2 1/0 1/1	0	2 1/0 1/1	6 36/47 1/120	4 1/0 1/1	3 17/13 5/30	5 1/1 1/3
Kieferspannung setzt ein	2 8/10 1/15	6 2/2 1/5	3 8/6 5/15	3 1/0 1/1	8 59/78 1/210	7 1/0 1/1	6 43/30 5/90	7 1/1 1/3
Gliedmaßenrelaxation geht zurück	7 72/92 1/240	8 5/10 1/30	2 10/7 5/15	2 3/2 1/4	7 64/77 1/240	7 1/0 1/1	6 70/50 15/150	7 1/0 1/1
Ohrblasreflex setzt ein	5 54/61 1/120	7 2/2 1/5	0	2 3/2 1/4	4 85/99 5/210	6 2/2 1/5	2 45/21 30/60	4 3/2 1/5
Zwischenzehenreflex setzt ein	5 63/43 15/120	4 34/40 1/240	3 10/8 1/15	6 7/7 1/15	7 66/74 15/240	7 37/48 1/120	7 25/22 8 1/5	8 3/2 1/5
Schluckreflex setzt ein	7 32/42 1/120	8 2/2 1/5	5 8/6 1/15	7 1/1 1/4	7 76/64 30/240	7 1/0 1/1	6 58/40 15/120	8 16/42 1/120
Intubationstoleranz geht zurück	7 61/60 1/150	8 4/7 1/20	7 9/8 1/15	7 1/1 1/4	7 75/63 25/240	7 1/1 1/3	7 56/38 15/120	8 12/31 1/90
Erstes Kopf- Heben	7 90/88 1/240	8 2/2 1/5	3 10/8 1/15	6 2/1 1/4	7 73/70 1/240	7 2/2 1/5	6 45/38 15/120	8 1/1 1/3
Erster Aufstehversuch	4 75/79 1/240	6 122/70 60/240	7 24/19 1/60	7 1/1 1/4	6 125/61 30/240	7 45/50 1/150	7 80/60 30/180	8 26/52 1/150
Stehvermögen setzt ein	1 240/0 240/240	2 125/7 120/240	7 64/52 15/150	6 26/61 1/240	1 210/0 210/240	7 -/240	5 78/46 30/240	6 81/63 1/240
Ansprechbarkeit setzt ein	6 106/95 1/240	5 28/40 1/90	7 24/8 15/130	7 1/1 1/4	7 91/76 5/240	7 4/5 1/15	7 79/60 30/180	8 27/52 1/150

F= Fentanyl, D= Droperidol, P= 1-Polamivet, A= Acetylpromazin,

N= Naloxon, K= Kontrolle, 60= einstündige, standardisierte Untersuchung

180= mehrstündige, klinische Untersuchung.

3.3.9. Dosierung von Naloxon

Von den 30 mit Naloxon behandelten Tieren erhalten 2 Tiere Naloxon in 0.4 mg Titrationsschritten, 6 Tiere in 0.1 mg Schritten, 4 Tiere in 0.04 mg Schritten und alle restlichen Tiere in 0.02 mg Titrationsschritten. Für die Tiere, die nicht mehr als 0.01 mg/kg KGW Naloxon erhalten, gilt:

Die effektive Naloxondosis bezogen auf das Körpergewicht beträgt 0.0030 +/- 0.0023 mg/kg (Mittelwert($\bar{x}$) +/- Standardabweichung).

Die effektive Naloxondosis bezogen auf die Opioidgabe beträgt in den Gruppen 2 und 6 1 - 20% der verbrauchten Fentanyl-Menge (in mg pro kg KGW und Stunde), in den Gruppen 4 und 8 0.1 - 0.8% der verbrauchten 1-Methadon-Menge (in mg pro kg KGW und Stunde).

Das Verhältnis zwischen der effektiven Naloxondosis und der pro Stunde und kg KGW verbrauchten Fentanylmengem liegt im Mittel bei 28. Für die 1-Methadongruppen beträgt dieses Verhältnis entsprechend 589.

Tab 2a: Dosierung von Naloxon

Gruppe	Hund Nr.	Naloxon gesamt mg	Naloxon gesamt mg/kg	Titrationsschritt mg	Fentanyl mg/kg/h	Index Fentanyl(mg/kg/h)/Naloxon (mg/kg)
2 F/D/N/180	1	0.80	0.0348	0.40	0.0097	0.3
	2	1.20	0.0480	0.40	0.0171	0.4
	3	0.30	0.0115	0.10	0.0153	1.3
	4	0.10	0.0031	0.10	0.0161	5.2
	5	0.04	0.0038	0.04	0.0263	6.9
	6	0.04	0.0015	0.04	0.0238	15.8
	7	0.02	0.0006	0.02	0.0230	38.3
	8	0.02	0.0008	0.02	0.0211	26.4
6 F/D/N/60	1	0.10	0.0059	0.10	0.106	18.7
	2	0.10	0.0048	0.10	0.119	24.8
	3	0.20	0.0100	0.10	0.100	10.0
	4	0.10	0.0040	0.10	0.070	17.5
	5	0.04	0.0019	0.04	0.133	70.0
	6	0.04	0.0021	0.04	0.112	53.3
	7	0.04	0.0021	0.02	0.099	47.1
					1-Methadon mg/kg/h	Index 1-Methadon(mg/kg/h)/Naloxon (mg/kg)
4 P/A/N/180	1	0.02	0.0007	0.02	0.62	885.7
	2	0.12	0.0086	0.02	1.71	198.8
	3	0.02	0.0010	0.02	0.84	840.0
	4	0.04	0.0017	0.02	0.39	229.4
	5	0.02	0.0009	0.02	0.65	722.2
	6	0.02	0.0009	0.02	0.51	566.7
	7	0.08	0.0044	0.02	0.56	127.3
8 P/A/N/60	1	0.04	0.0028	0.02	1.01	367.9
	2	0.02	0.0020	0.02	1.50	750.0
	3	0.06	0.0031	0.02	1.48	477.4
	4	0.04	0.0019	0.02	1.43	752.6
	5	0.02	0.0009	0.02	1.31	1455.6
	6	0.08	0.0036	0.02	1.50	416.7
	7	0.06	0.0046	0.02	1.38	300.0
	8	0.02	0.0021	0.02	1.58	752.4

F= Fentanyl, D= Droperidol, P= 1-Polamivet, A= Acetylpromazin, N= Naloxon,

60= einstündige, standardisierte Untersuchung, 180= mehrstündige, klinische Untersuchung.

3.3.10. Besonderheiten

In den Kontrollgruppen setzen während der Versuchsdauer 5 Hunde Kot ab, 4 Hunde urinieren, 1 Hund zeigt Zuckungen, 1 Hund rennt ruhelos umher und 10 Hunde zeigen Vokalisation.

In den Naloxongruppen zeigen 2 Hunde Miktion, 1 Hund Defäkation, 10 Hunde Vokalisation. 1 Hund rennt ständig umher, 1 Hund zuckt für längere Zeit am ganzen Körper und 1 Hund zeigt in der 240-minütigen Beobachtungszeit eine leichte Nachhandschwäche.

Hechelatmung zeigen 2 Hunde in der Gruppe P/A/K/180 und je 1 Hund in den Gruppen P/A/N/180, F/D/K/60 und P/A/N/60.

2 Hunden aus der Gruppe F/D/N/180 wird jeweils 120 Minuten nach der Naloxongabe am Anästhesieende ein weiteres Mal Naloxon injiziert. In 0.02 mg Titrationsschritten wird solange titriert, bis die Tiere den Kopf heben und Spontanbewegungen zeigen. In beiden Fällen sind die Tiere zu diesem Zeitpunkt bei suffizienter Atmung völlig relaxiert und reflexlos. Sie zeigen starren Blick und der Cornealreflex ist negativ. Die Naloxoninjektion hat zu diesem Zeitpunkt keinen Einfluß auf die Blutgaswerte. Der PaO_2 liegt für die beiden Hunde vor der zweiten Naloxongabe bei 98 bzw. 102 mm Hg, der PaCO_2 bei 31.4 bzw. 33.1 mm Hg und damit an der oberen bzw. der unteren Grenze der physiologischen Werte.

Je einem Hund in den Gruppen P/A/K/180 und P/A/N/180 wird nach Versuchsende Naloxon in 0.04 mg Titrationsschritten (Gesamtdosis 0.08 mg bzw. 0.12 mg) injiziert. Im ersten Fall hustet das Tier spontan den Endotrachealtubus aus, alle hier bestimmten Reflexe sind positiv, das Tier unternimmt Aufstehversuche. Im zweiten Fall beantwortet der Hund die Injektion mit Aufstehversuchen und Vigilanzsteigerung. Der endotracheale Tubus wird hier bereits nach der ersten Naloxongabe am Operationsende ausgehustet.

4. Diskussion

4.1. Herz-Kreislauf-System

In allen 4 Naloxongruppen reagieren Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck innerhalb 1 Minute auf die Naloxoninjektion mit einem Ansteigen der Werte. Zwischen der 5. Minute (Gruppe F/D/N/60) und der 45. Minute (Gruppe P/A/N/60) erreichen die Werte wieder ihren Ausgangspunkt. In der Mehrzahl der Fälle hält der Anstieg 30 bis 45 Minuten an. Somit ist die Wirkungsdauer von Naloxon auf Herzfrequenz, systolischen und diastolischen Blutdruck mit 5 bis 45 Minuten anzugeben. Dieses Ergebnis stimmt gut mit den Angaben von Evans et al. (45), Guy et al. (76) und Klosterlitz et al. (98) überein. Sie geben als Wirkungsdauer von Naloxon 12-40 Minuten an. Als Ursache für diese cardialen Effekte kommen zentrale Mechanismen in Frage. Denkbar ist eine Naloxon-bedingte Blockade der Opioidrezeptoren in der Nebenniere, die eine Catecholaminausschüttung bewirken kann (158). Patschke et al. (142) sprechen von einer Überreaktion verbunden mit einem akuten Entzugssyndrom. Außer in der Gruppe P/A/N/180 liegt der Blutdruck in den Naloxongruppen abgesehen von dem Anstieg in der 1. Minute unter den Werten der Kontrollgruppen. Ein Tiefpunkt zeichnet sich in den Gruppen P/A/N/60 und F/D/N/60 in der 45. Minute ab. Diese niedrigen Blutdruckwerte sind möglicherweise als überschießende Gegenreaktion des Organismus auf die Naloxon-bedingte Catecholaminfreisetzung (158) zu verstehen. In der Folgezeit steigt der Blutdruck in den Gruppen P/A/N/60 und F/D/N/60 wieder an.

4.2. Atmungssystem

Die Frage, wann eine Atemdepression besteht, wird sehr kontrovers diskutiert. In der vorliegende Untersuchung ist eine Ermittlung der CO_2 -Antwortkurve, wie sie von Kamp (95) gefordert wird, nicht möglich. Die CO_2 -Antwortkurve beschreibt das Reaktionsvermögen des Atemzentrums auf Veränderungen des CO_2 -Spiegels im arteriellen Blut unter besonderen Bedingungen (Die Einatemluft wird gezielt mit Kohlendioxid angereichert). Als Atmungsparameter kommen in den

vorliegenden Untersuchungen Atemfrequenz, Sauerstoffpartialdruck, Kohlendioxidpartialdruck und das Oxyhämoglobin in Frage. Als physiologische Wertebereiche gelten beim Hund : Atemfrequenz $10-30 \text{ min}^{-1}$, PaO_2 80-95 mmHg, PaCO_2 25-41 mmHg und HbO_2a 92.6-96.6 % (6, 40, 42, 43, 71, 79, 155, 162, 168, 171). Von einer Atemdepression sollte nur bezogen auf bestimmte Parameter gesprochen werden. Eine Atemdepression liegt dann vor, wenn die ermittelten Werte unter bzw. über den oben definierten Grenzen liegen. Die Atemfrequenz liegt in den Gruppen P/A/K/60, P/A/N/60, F/D/K/60 und F/D/N/60 niemals unterhalb der physiologischen Werte. Trotz der physiologischen Ausgangswerte führt die Naloxonapplikation in der Gruppe P/A/N/60 zu einem signifikanten Anstieg der Atemfrequenz für 15 Minuten und in der Gruppe F/D/N/60 zu einem geringen, nicht signifikanten Anstieg. Naloxon hat demzufolge im vorliegenden Versuchsansatz einen deutlichen Einfluß auf die Regulation der Atemfrequenz.

In den Gruppen P/A/N/180 und F/D/N/180 führt die Naloxonapplikation nach Ende des operativen Eingriffes zum sofortigen Einsetzen der Spontanatmung mit physiologischer Frequenz. Im Gegensatz dazu benötigen die Tiere in den Kontrollgruppen 15 Minuten, um eine physiologische Atemfrequenz zu erreichen. Die Naloxongabe hebt hier über den Opioidantagonismus die opioidbedingte Hemmung des Atemantriebes auf. In den Kontrollgruppen müssen der Anstieg des Kohlendioxid-Partialdruckes im Blut und der Abfall des Sauerstoff-Partialdruckes eine Funktion als Motor für die Atemfrequenz übernehmen. Dementsprechend verschlechtern sich die Blutgaswerte in den Kontrollgruppen in erheblich stärkerem Maße. Eine Verschlechterung der Blutgaswerte ist in allen klinischen Untersuchungsgruppen nach dem Abhängen von der Beatmungsmaschine zu verzeichnen, da die optimalen Ventilationsverhältnisse während der Anästhesie durch die Spontanatmung nach Anästhesieende nicht fortgeführt werden können. Die PaCO_2 -Werte in den Gruppen 5, 6, 7 und 8 weisen bei Anästhesieende deutlich höhere Werte auf als 240 Minuten später. Die Werte liegen aber nie erheblich über den für Beagle-Hunde physiologischen Werten von $39.4 \pm 1.8 \text{ mm Hg}$, wie sie von Andersen und Good (6) ermittelt werden.

Offensichtlich beeinträchtigt die Neuroleptanalgesie die Abatmung von CO_2 . Aus den Kurven für den PaO_2 -Wert ergibt sich eine 15-30 Minuten anhaltende Naloxonwirkung. Darüber hinaus scheint die Naloxonapplikation an einer Verbesserung der PaO_2 -Werte auch noch nach 4 Stunden beteiligt zu sein. Naloxon steigert die PaO_2 -Werte um teilweise mehr als 10 mm Hg, obwohl zu Anästhesieende physiologische Werte im Bereich von 90 mm Hg vorliegen. Die Ursache dafür könnte in den Fentanyl/Droperidol-Gruppen eine Zunahme der effektiven Lungenventilation durch Droperidol sein, nachdem die Fentanyl-Wirkungen durch Naloxon reduziert wurden (62).

Für keinen der Atmungsparameter ist in der 4-stündigen Beobachtungszeit ein Rückfall in Bereiche, wie sie vor der Naloxongabe existierten, zu verzeichnen. Damit scheint bei diesem Versuchsansatz die Gefahr eines Opioidrebounds, wie von Stoeckel et al. (169) aus der Humanmedizin berichtet, nicht zu bestehen. Die Wirkungsdauer von Naloxon reicht aus, um eine eventuelle postanästhetische Atemdepression bezogen auf Atemfrequenz, PaO_2 und PaCO_2 zu überbrücken. In allen untersuchten Gruppen haben sich die Atmungsparameter bis zum Zeitpunkt 45 Minuten nach Anästhesieende in physiologischen Bereichen eingependelt. Andere Autoren (139, 142, 161), die nach erheblich höherdosierter Naloxongabe 10-30 Minuten später einen Rückfall in eine Atemdepression finden, verwenden in ihren Untersuchungen Halothan oder Barbiturate als Basisanästhetika. Diese Medikamente können in der Leber mit dem Abbau von Fentanyl interferieren, den Fentanylabbau verzögern und damit einen Reboundeffekt begünstigen. Für die hier verwendete Begleitmedikation mit Atropin, Thiamylal und Lachgas scheint das nicht der Fall zu sein.

4.3. Säure-Basen-Haushalt

Bedingt durch die Natriumbicarbonat-Gabe weisen in den klinischen Untersuchungsgruppen alle Tiere bei Anästhesieende einen ausgeglichenen Base Excess auf. Nach der Umstellung von der Beatmung auf Spontanatmung steigt der PaCO_2 bei gleichbleibendem Standard-Bicarbonat an. Der pH-Wert sinkt in allen Fällen ab und läßt in den Gruppen P/A/K/180 und P/A/N/180 bis zum Versuchsende

keine Tendenz zu einer Besserung erkennen. In den Gruppen F/D/K/180 und F/D/N/180 steigt der pH_a ab der 15. Minute kontinuierlich an. Naloxon ist in diesen Gruppen nicht geeignet, einer pH-Wert-Absenkung nachhaltig entgegenzuwirken.

Spätestens ab der 45. Minute sinken in den klinischen Gruppen PaCO₂ und aktuelles Standard-Bicarbonat bei anhaltend niedrigem pH-Wert ab. Das kann als Hinweis auf einen verstärkt metabolischen Charakter der pH-Wert-Absenkung verstanden werden. In den experimentellen Untersuchungen zeigen alle Tiere am Ende der Anästhesiezeit eine ausgeprägte respiratorisch bedingte pH-Wert-Absenkung. Bis zur 90. Minute nach dem Anästhesieende fallen PaCO₂ und Standard-Bicarbonat ; auch hier ein Hinweis auf eine zunehmend metabolische Komponente. Der Naloxoneinsatz kann hier keine eindeutige, anhaltende Verbesserung der pH-Werte hervorrufen. Lediglich in der Gruppe P/A/N/60 führt Naloxon zu einem pH-Anstieg, der aber 45 bis 60 Minuten nach der Injektion nicht mehr nachweisbar ist.

4.4. Reflexe und Wachzustand

Ein Merkmal der Neuroleptanalgesie sind die erhaltenen Reflexe im Zustand der Anästhesie (118). Das gilt für die vorliegenden Untersuchungen besonders für den Lidreflex, der in den experimentellen Gruppen zu keinem Zeitpunkt verschwindet. Anders stellt sich die Situation in den klinischen Untersuchungsgruppen dar. Bedingt durch die Zusatzmedikation mit Lachgas, ist hier während der Anästhesie der Lidreflex teilweise verschwunden und setzt erst im Verlauf der Aufwachphase wieder ein. Er ist somit kein verlässlicher Indikator für Wach- bzw. Schlafzustand der Hunde. Nach dem Güdel'schen Schema der Narkosestadien (74), das für die Äthernarkose erstellt wurde, sollte der Lidreflex am Ende der ersten Stufe des Toleranzstadiums verschwinden.

Der Nickhautvorfall ist für die Beurteilung des Schlafzustandes eher geeignet. Nach der Injektion der Anästhetika tritt regelmäßig ein

Nickhautvorfall auf, der in Naloxon- und Kontrollgruppen teilweise über die Untersuchungsdauer hinaus bestehen bleibt. Der Nickhautvorfall kann als ein Zeichen für eine anhaltende neuroleptische Wirkung gelten. Diese Wirkung hält offenbar auch nach einer Naloxoninjektion über Stunden hinweg an. Über die gleiche Beobachtung berichten Fritsch und van Zuylen (62). In ihren Untersuchungen zeigen Hunde nach einer Neuroleptanalgesie für Stunden deutlich sedative Erscheinungen. Ein 10-jähriger Dackelrüde bleibt 3 Tage in einem solchen Zustand. Die Bulbusrotation wird von Güdel (74) in Stufe 2 und 3 des Toleranzstadiums bei der Äthernarkose beobachtet. Eine derart eindeutige Zuordnung gelingt für die Neuroleptanalgesie nicht. In den vorliegenden Untersuchungen tritt in den klinischen Gruppen während der Anästhesie bei der Mehrzahl der Tiere eine Bulbusrotation auf. Bei 2 Tieren hält sie länger als 4 Stunden nach Operationsende an. Diese 2 Hunde zeigen auch bei anderen Meßparametern stark vom Mittelwert abweichende Werte. Bei allen anderen Tieren erlischt die Bulbusrotation im Laufe der 240 Minuten dauernden Beobachtungszeit und kann als Indikator für den Wachzustand mit herangezogen werden.

In den experimentellen Gruppen ist die Bulbusrotation nur schwer zu beurteilen. Je nach Reizumgebung, hier spielen vor allem auditorische Stimuli eine wichtige Rolle, wechseln sich Phasen mit und ohne Bulbusrotation ab. Die Naloxongabe beseitigt eine Bulbusrotation in allen untersuchten Fällen.

Die Kombinationen Thiamylal/Fentanyl/Droperidol/Lachgas/Sauerstoff und 1-Polamivet^R/Acetylpromazin/Lachgas/Sauerstoff führen in allen Fällen zu einer komplikationslosen Anästhesie mit stabilen Herz-Kreislauf-Verhältnissen, guter Analgesie und guter Relaxation von Gliedmaßen- und Kiefermuskulatur. Es besteht völlige Indifferenz gegenüber akustischen Reizen. Dieser Zustand stimmt gut mit dem von Güdel als Stufe 3 des Toleranzstadiums bezeichneten Status überein (74). In der Aufwachphase setzt in den Kontrollgruppen zuerst der Tonus der Kiefermuskulatur ein und zu einem späteren Zeitpunkt der Tonus der Gliedmaßenmuskulatur. In den Naloxongruppen ist dieser Unterschied nicht mehr vorhanden, vielmehr geht bei allen Tieren nach

der Naloxonapplikation die Relaxation von Kiefer- und Gliedmaßenmuskulatur gleichzeitig zurück. Damit führt die Naloxongabe zu einem gegenüber den Kontrolltieren sprunghaften Aufwachverhalten. Bei einigen Tieren hält der Zustand, wie er unmittelbar nach der Naloxonapplikation besteht, nicht an. Vielmehr erscheinen die Tiere 15-30 Minuten später eher wieder entspannter. Ursachen können hierfür in einer kurzzeitigen Catecholaminfreisetzung (158), in einer Gewöhnung der Tiere an die plötzlich ankommende Reizflut oder in einer gewissen Ermüdung liegen. Ein Opioidrebound läßt sich ebenfalls nicht ausschließen. Möglicherweise manifestiert sich ein Nachlassen der Naloxonwirkung in Verbindung mit einem erneuten Anstieg des Opioidblutspiegels durch Umlagerungsprozesse in einer Veränderung des Wachzustandes. Derartige Vorgänge sind für die Atmungsparameter nicht nachweisbar. In weitergehenden Untersuchungen sollte der Verlauf der Opioidblutspiegel nach einer Neuroleptanalgesie beim Hund bestimmt werden.

Das Fortbestehen der Neuroleptikawirkung kann ebenso an dem erneuten 'Wegschlafen' beteiligt sein. Die Beurteilung der Relaxationsparameter fällt in den experimentellen Gruppen weg, da die Tiere, vor allem in der Fentanyl/Droperidol-Anästhesie, nie gut relaxiert sind. Die Hunde zeigen Exzitationen mit Kopf-Hochheben, Rudern und Zuckungen. Auffallend ist eine auditorische Übererregbarkeit, die bei nicht fixierten Tieren speziell bei Raschel- und Knistergeräuschen zum Aufbäumen führt. Diese Hyperakusie ist nach einer Naloxonapplikation nicht mehr vorhanden, während sie bei den Kontrolltieren langsam abebbt. Auf die Hyperakusie unter der Neuroleptanalgesie weisen auch andere Autoren hin (165, 183). Soma und Shields (165) berichten über eine starke Reaktion auf Knistergeräusche, wie sie von Papier erzeugt werden, sowie auf kurze, schlagartige Geräusche, wie sie durch auf den Boden fallende Gegenstände erzeugt werden.

Der Ohrblasreflex ist bei einigen Tieren nicht auswertbar, da die Tiere zu keiner Zeit, auch nicht im Wachzustand, auf Lufteinblasen in die Ohrmuschel reagieren. Dies kann, soweit es die Beagle-Hunde betrifft, mit der dieser Hunderasse eigenen ausgeprägten Duldsamkeit zusammenhängen.

Außer einem Tier husten alle Hunde nach der Naloxongabe den endotrachealen Tubus aus, heben den Kopf und drehen diesen in Richtung der in Seitenlage obenliegenden Flanke. Diese Reaktion tritt immer in stereotyper Weise auf und kann als sicheres Indiz für eine Naloxonwirkung gewertet werden. Keiner der Kontrollhunde zeigt ein ähnliches Verhalten.

Ein Hund aus der Gruppe P/A/N/60 kann erst 90 Minuten nach der Naloxongabe extubiert werden. Auch zu diesem Zeitpunkt hustet das Tier nicht bei Manipulationen am Kehlkopf. Auch bezüglich Einsetzen des Schluckreflexes, Aufstehversuchen und Ansprechbarkeit unterscheidet sich dieses Tier deutlich von allen anderen in dieser Gruppe. Möglicherweise spielt eine individuell erhöhte Empfindlichkeit dieses Tieres auf Opiode hier eine entscheidende Rolle. Die Blutgaswerte lassen jedoch nicht auf eine verstärkte Beeinflussung der Atmung schließen.

In den Meßparametern "Aufstehversuche" und "Stehvermögen" unterscheiden sich die Naloxon- und Kontrollgruppen nur unwesentlich. Hier scheinen die naloxonbehandelten Tiere durch frühzeitig unternommene Aufstehversuche derart ermüdet, daß sie das Stehvermögen erst ähnlich spät wie die Kontrolltiere erreichen. Der langdauernde und schwere operative Eingriff, vor allem aber die Wirkung der Neuroleptika mit ihrer langen Wirkungsdauer tragen ihren Teil dazu bei, daß die Tiere teilweise erst Stunden nach Versuchsende aufstehen können.

4.5. Opioidempfindlichkeit und Naloxondosierung

Die Dosisbereiche für die Anästhetika schwanken in den Untersuchungen erheblich, teilweise um den Faktor 10. Eine ausgeprägte inter- und intraindividuelle Variabilität der Opioidempfindlichkeit wird von einigen Autoren beschrieben und muß auch hier als Ursache angenommen werden (28, 111). Lehmann et al. (111) untersuchen beim Menschen den Zusammenhang zwischen Fentanyl-Plasmaspiegeln und Blutgaswerten und können keine Abhängigkeit feststellen. Vielmehr konstatieren sie ebenso wie De Castro und Hörig (28), daß der Fentanyl-Plasmaspiegel sehr stark durch die allgemeine Stoffwechsellage des Organismus und die gleichzeitige Verwendung anderer Medikamente beeinflusst wird. Es

kann demzufolge nicht sicher vorausgesagt werden, wieviel einer gegebenen Fentanylmenge letztendlich auch die Rezeptoren erreicht, bzw. wie die Abbaukinetik von Fentanyl im Einzelfall aussieht. Eine Atemdepression kann nach einer Opioidapplikation auftreten, dies muß aber nicht der Fall sein.

Die Naloxontitration ermöglicht eine Berücksichtigung der individuell unterschiedlichen Opioidempfindlichkeit. Die zu Beginn der Untersuchungen eingesetzte Naloxontitration in 0.4mg-Schritten i.v. orientiert sich an den Dosisempfehlungen von Skarda (168). Ausgehend von dieser Empfehlung wird die Naloxondosis auf 0.1 mg, 0.04 mg und 0.02 mg pro Titrationsschritt verringert. Damit werden die Dosisbereiche erreicht, die in der Humanmedizin empfohlen werden und bei 0.001 mg/kg je Titrationsschritt liegen. Der Verlauf der Untersuchung zeigt, daß eine Naloxontitration in 0.02mg-Schritten beim Hund für die Antagonisierung bis zum gewünschten Wirkungseintritt (deutliche Abwehr gegen den endotrachealen Tubus, Heben des Kopfes, Zunahme der Atemfrequenz bzw. Vertiefung der Atmung) ausreicht. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse und Angaben aus der Literatur (143) gilt eine Naloxondosis von über 0.010 mg/kg als überdosiert. Die Hunde 1, 2 und 3 aus der Gruppe F/D/N/180 werden deshalb in den Dosisbetrachtungen ausgeklammert.

Die Naloxondosierung liegt für die Fentanyl/Droperidol-Gruppen bei 1-20% der verbrauchten Fentanyl-Menge (in mg/kg/h). Für die 1-Polamivet^R/Acetylpromazin-Gruppen liegt die Naloxondosis bei 0.1-0.8% der verbrauchten 1-Methadon-Menge (in mg/kg/h). Demzufolge muß bei einer Fentanyl/Droperidol-Gabe in Bezug auf die pro Stunde verabreichte Opioiddosis Naloxon 10-25 mal höher dosiert werden, als entsprechend nach einer Neuroleptanalgesie mit 1-Polamivet^R und Acetylpromazin. Die Ursache liegt in der ca. 30 mal stärkeren opioidagonistischen Wirksamkeit von Fentanyl gegenüber 1-Methadon beim Hund (5,27,91,99).

Die Formulierung eines Index aus Opioidverbrauch pro Zeit und der effektiven Naloxondosis schwankt in den Fentanyl/Droperidol-Gruppen um den Faktor 14, in den 1-Polamivet^R/Acetylpromazin-Gruppen um den Faktor 12. Es läßt sich daraus keine eindeutige Abhängigkeit von Opioiddosis und effektiver Naloxondosis herleiten.

4.6. Bemerkungen zum Versuchsaufbau

In anästhesiologischen Dosisbereichen kann die Reaktion des Atmungssystems auf Opiode sehr unterschiedlich ausfallen. In den vorliegenden Untersuchungen zeigen während der Neuroleptanalgesie nur wenige Tiere Veränderungen der Atmungsparameter, die außerhalb der physiologischen Grenzen liegen. Deshalb muß sich die Dokumentation der Naloxonwirkung auf Mittelwerte stützen, die im physiologischen Bereich liegen. Umgehen läßt sich das nur durch eine höhere Probandenzahl und Auswahl der Tiere, die unphysiologische Atmungswerte zeigen. Trotzdem führt Naloxon bei den Atmungsparametern zu einer Verbesserung der Werte.

Es ist nicht eindeutig abzuschätzen, in welchem Ausmaß in den Untersuchungen Kompensationsmechanismen an der Aufrechterhaltung der physiologischen Werte beteiligt sind. Bei Tieren, die nicht wie die hier untersuchten völlig gesund sind, kann eine vergleichbare Situation zu einer Erschöpfung der Kompensationsmechanismen und damit zu ernststen Krisen führen.

Die gewählte Minimaldosis von Naloxon liegt mit 0.02 mg pro Tier in einem Bereich, der sicher in einigen Fällen zu unterschreiten wäre. Andererseits darf die Titrationsdosis für Naloxon aber nicht so gering gehalten werden, daß möglicherweise erst eine ganze Anzahl von Naloxoninjektionen zum gewünschten Effekt führt. Hierbei besteht die Gefahr, daß die Zeit, die durch Injektion und mindestens 60 Sekunden Warten auf einen Wirkungseintritt verstreicht, zu lang wird. Als Folge davon können bei einem Atemstillstand oder sehr langsamer Atemfrequenz lebensbedrohende Situationen entstehen. In den Untersuchungen erleben alle Tiere der Gruppen 1, 2, 3 und 4 die Aufwachphase in einem Zustand relativer psychischer Indifferenz und Ruhe, der in den Naloxongruppen keinen Hinweis auf deutlich stärkere Schmerzen als in den Kontrollgruppen gibt. Die gewählte Dosierung ist somit geeignet, die Atemfunktion zu gewährleisten ohne einen ausgeprägten Analgesieverlust. Der tatsächliche Analgesieverlust in Abhängigkeit von der Naloxondosis wäre in einer weiteren Untersuchung genau zu definieren.

Der vorliegende Versuchsaufbau bringt es mit sich, daß die Tiere in der postoperativen Phase zur Messung der verschiedenen Parameter (besonders der Reflexe) sehr häufig gestört werden. Möglicherweise hat das einen Einfluß auf den Verlauf der Blutgaswerte. Aus der Humanmedizin wird berichtet, daß Patienten nach einer Neuroleptanalgesie dazu angehalten werden müssen, zu atmen. Andernfalls kann es vorkommen, daß das Atmen "vergessen" wird. Freye und Hartung (55) können in Untersuchungen mit Hunden zeigen, daß eine Perfusion des 4. Ventrikels mit Fentanyl keinen Einfluß auf die Blutgase hat, solange die Tiere wach sind. Unter leichter Halothannarkose verschlechtern sich die Blutgase dosisabhängig. Weitere Untersuchungen müßten zeigen, wie sich die Blutgase verhalten, wenn die Tiere in der postoperativen Phase nicht gestört werden.

4.7. Naloxonanwendung in der tiermedizinischen Anästhesiologie

Für die Anwendung in der tiermedizinischen Anästhesiologie ist Naloxon ein wertvolles Medikament in der Therapie opioidbedingter Atemfunktionsstörungen. Es darf jedoch nicht vergessen werden, daß die Atemregulation ein multifaktorielles Geschehen darstellt, in dem die Opiode nur einen Faktor darstellen.

In den vorliegenden Untersuchungen wird bewußt darauf geachtet, die Zahl der verwendeten Medikamente so gering wie möglich zu halten, da die Opioidwirkungsdauer stark von den Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten beeinflußt wird. Unter anderen anästhesiologischen Bedingungen kann der Verlauf der postoperativen Atemdepression anders aussehen.

Trotz Naloxoneinsatz bedarf ein Patient nach einer Neuroleptanalgesie einer sorgfältigen Überwachung. Alle negativen Einflüsse auf das Atemsystem sind so gering wie möglich zu halten. Dazu gehört auch die Vermeidung einer Hypothermie, die die Entstehung einer Atemdepression begünstigt (12).

Naloxon sollte nicht routinemäßig bei jeder Neuroleptanalgesie eingesetzt werden. Wie die vorliegende Untersuchung zeigt, besteht nur in wenigen Fällen nach einer Neuroleptanalgesie mit

Fentanyl/Droperidol bzw. 1-Polamivet^R/Acetylpromazin eine ausgeprägte Atemdepression bezogen auf die gemessenen Parameter. Naloxon sollte dann eingesetzt werden, wenn die Blutgase, die Atemfrequenz oder die Atemtiefe opioidbedingt insuffizient sind. In diesem Fall führt eine fraktionierte Gabe von Naloxon in 0.02mg-Schritten bis zum Wirkungseintritt (deutliche Abwehr gegen den endotrachealen Tubus, Heben des Kopfes, Zunahme der Atemfrequenz bzw. Vertiefung der Atemzüge) zu einer anhaltenden Opioidantagonisierung, die eine suffiziente Atmung gewährleistet. Die analgetische Wirkung der Neuroleptanalgesie kann dadurch erhalten werden. Die Dosisempfehlung von Skarda (164), die für Hunde unter 7 kg KGW 0.1 mg i.v., für Hunde zwischen 7 und 20 kg KGW 0.2 mg i.v. und für Hunde über 20 kg KGW 0.4 mg Naloxon i.v. vorsehen, liegen generell zu hoch und sind der Problematik der unterschiedlichen Opioidempfindlichkeit der Einzeltiere nicht angemessen. Die hochdosierte Antagonisierung von Opioiden mit Naloxon kann zu Analgesieverlust, Tachykardie, Hypertonie und Anstieg des myocardialen Sauerstoffverbrauches führen (57, 139, 142). Bei myocardial vorgeschädigten Tieren kann eine hochdosierte Naloxongabe gefährliche Folgen haben (57).

4.8. Ausblicke

Die Wirkung des Opioidanteils in der neuroleptanalgetischen Anästhetika-Kombination ist mittels Naloxon gezielt steuerbar. Um die langanhaltende Wirkung der Neuroleptika zu mindern oder zu verhindern, sind 3 Wege denkbar. Einmal kann die Neuroleptikadosierung reduziert und eine Anästhesie verstärkt als Opioidanästhesie gefahren werden. Freye (54) spricht in der Humanmedizin in diesem Zusammenhang von der "Analgetischen Anästhesie". Die zweite Möglichkeit ist der Ersatz der Neuroleptika durch andere Substanzen. Denkbar ist der Einsatz von Hypnotika mit kurzer Wirkungsdauer. Derartige Kombinationen, die als Hypnoanalgesie bezeichnet werden, sind bereits in Erprobung (42, 43). Als dritte Möglichkeit ist der Einsatz von Tranquillizern denkbar, die ebenso wie die Opiode selektiv antagonisierbar sind (147).

4.9. Schlußbetrachtungen

Die fraktionierte Applikation von Naloxon in 0.02 mg Titrationsschritten ist eine geeignete Methode, um beim Hund nach einer Neuroleptanalgesie mit Fentanyl/Droperidol bzw. 1-Polamivet^R/Acetylpromazin eine anhaltende Opioidantagonisierung zu erreichen. Die Titration ermöglicht eine individuelle Dosierung für jedes Einzeltier. Sie führt zu einer anhaltenden Verbesserung der Atemfunktion, ohne die analgetische Opioidwirkung aufzuheben. Die Naloxonapplikation führt zu einer Anregung des Herz-Kreislauf-Systems, verbessert die Reflexsituation und die Vigilanz der Tiere, ohne die Wirkung der Neuroleptika zu verringern. Naloxon sollte nicht routinemäßig, sondern gezielt dann angewendet werden, wenn dies der Zustand eines Patienten erfordert.

5. Zusammenfassung

In einer Vergleichsstudie von Naloxon versus Placebo werden die Wirkungen des Opioidantagonisten auf das Herz-Kreislauf-System, das Atmungssystem, die Reflexerregbarkeit und das Aufwachverhalten an Hunden nach einer Neuroleptanalgesie mit 1-Polamivet^R/Acetylpromazin bzw. Fentanyl/Droperidol mit und ohne Begleitmedikation von Atropin, Thiamylal und Lachgas geprüft. 29 Untersuchungen erfolgen unter standardisierten Bedingungen an Beagle-Hunden nach einer mittellangen (einstündigen) Anästhesie. 31 Untersuchungen werden an Bastardhunden, die einer mehrstündigen Operation (Langzeitanästhesie) unterzogen werden, unternommen. Naloxon wird im Titrationsverfahren intravenös appliziert. Eine Dosisempfehlung für die intravenöse Naloxontitration wird erarbeitet. Die an die Anästhesiezeit anschließende Beobachtungszeit dauert 240 Minuten.

1. Naloxon steigert Herzfrequenz und Blutdruck für 5 bis 45 Minuten.
2. Naloxon steigert die Atemfrequenz und führt zu einem unverzüglichen Einsetzen der Atmungstätigkeit nach Beendigung einer künstlichen Beatmung. Naloxon steigert den Sauerstoffpartialdruck und die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins, bzw. führt beim Übergang von Beatmung zu Spontanatmung zu einem geringeren Abfall dieser Werte. Entsprechend senkt Naloxon den Kohlendioxidpartialdruck im Vergleich zu der jeweiligen Kontrollgruppe. Im Verlauf der 240 minütigen postanästhetischen Beobachtung liegen die Atmungsparameter nach der Naloxonapplikation immer im Bereich der physiologischen Werte. Ein Opioidrebound ist nicht feststellbar.
3. Naloxon beschleunigt das Wiedereinsetzen der untersuchten Reflexe nach dem Anästhesieende.
4. Naloxon verbessert die Aufwachsituation, beseitigt aber nicht die Wirkungen der Neuroleptika. Mit Naloxon behandelte Tiere können nicht eher aufstehen und umherlaufen als die Tiere in den Kontrollgruppen.

5. Die intravenöse Gabe von Naloxon in 0.02 mg Titrations-
schritten bis zu einem genau definierten Wirkungseintritt
(deutliche Abwehr gegen den endotrachealen Tubus, Heben des
Kopfes, Zunahme der Atemfrequenz und/oder Vertiefung der
Atemzüge) ist eine geeignete Methode, um beim Hund eine an-
haltende Opioidantagonisierung zu erreichen, die eine
suffiziente Atmung gewährleistet. Die Titration ermöglicht eine
der individuellen Opioidempfindlichkeit angemessene Dosierung.
Die mittlere effektive Dosis von Naloxon beträgt 0.0030 mg/kg KGW.
Sie beträgt 1 - 20% der verbrauchten Fentanylmenge (angegeben in
mg/kg/h), bzw. 0.1 - 0.8% der verbrauchten 1-Methadonmenge (ange-
geben in mg/kg/h).
6. Die Naloxonapplikation sollte keine routinemäßige Verwendung
finden, sondern gezielt zur Antagonisierung tatsächlich
vorhandener atemdepressiver Opioidwirkungen eingesetzt werden.

6) Summary

Experimental and clinical studies on the opioidantagonistic effects of Naloxon after a medium-time or long-time neuroleptanalgesia with Fentanyl/Droperidol or 1-Polamivet^R/Acetylpromazin in dogs.

In a comparative study (naloxon versus placebo) on dogs the effects of naloxon on heart, circulatory system, respiratory system, the reflexes and the manner of resuscitation are tested subsequently to a neuroleptanalgesia with 1-Polamivet^R/Acetylpromazin or Fentanyl/Droperidol with and without medication of atropine, thiamylal and nitrous oxide.

29 standardised tests are done with Beagle dogs. They are under anaesthesia for 60 minutes (medium-time-anaesthesia). 31 tests are done with mongrel dogs. They are under anaesthesia for several hours (long-time-anaesthesia) for different surgical procedures.

Naloxon is given using a titration method. The testing-time lasts 240 minutes and starts with the application of naloxon and placebo respectively. A dose recommendation for the application of naloxon is developed.

1. Naloxon increases heart rate and blood pressure for 5 to 45 minutes.
2. Naloxon increases the respiratory rate and causes an immediate onset of breathing subsequent to artificial ventilation. Naloxon increases the PaO_2 and the HbO_2a and prevents decreasing of these parameters respectively following artificial ventilation. Naloxon decreases the PaCO_2 in the same way. After the application of naloxon all respiratory parameters are within the physiological range all over the 240 minutes. There is no opioid-rebound noticed.
3. Naloxon accelerates the onset of the tested reflexes.
4. Naloxon improves the resuscitation stage but does not decrease the effects of neuroleptics. Naloxon treated animals cannot get up sooner than those dogs of the control group.

5. The application of naloxon in steps of 0.02 mg up to an exactly defined effect (the dogs don't tolerate the endotracheal tube any longer, rising of the head, increase of respiratory rate and/or respiratory depth) is a suitable method to antagonise opioids in dogs. The ventilation is subsequent to naloxon sufficient. The titration method takes into account the individual sensitivity to opioids.

The dose of naloxon following a neuroleptanalgesia with Fentanyl and Droperidol ranges between 1 and 20% of the given Fentanyl amount in mg/kg/h. The dose of naloxon following 1-Polamivet^R/ Acetyl-promazin ranges between 0.1 and 0.8% of the given 1-methadon amount in mg/kg/h. The mean effective dose of naloxon is 0.0030 mg/kg.

6. Naloxon should be used only with animals, where opioids caused a definite depression of the respiratory system.

7) Verzeichnis der wichtigsten Abkürzungen

PaO_2 , PvO_2	arterieller bzw. venöser Sauerstoffpartialdruck
PaCO_2 , PvCO_2	arterieller bzw. venöser Kohlendioxidpartialdruck
pHa, pHv	arterieller bzw. venöser pH- Wert
BEa, BEv	arterieller bzw. venöser Base Excess
$\text{HCO}_3^- \text{a}$, $\text{HCO}_3^- \text{v}$	arterielles bzw. venöses aktuelles Standard- bicarbonat
Pa syst	systolischer Blutdruck
Pa diast	diastolischer Blutdruck
$\text{HbO}_2 \text{a}$, $\text{HbO}_2 \text{v}$	arterielles bzw. venöses Oxyhämoglobin
Hba, Hbv	arterielles bzw. venöses Hämoglobin
ED 50	Dosis, bei welcher 50% eines Kollektivs eine bestimmte Wirkung zeigen
LD 50	Dosis, bei welcher 50% der Individuen eines Kollektivs getötet werden
KGW	Körpergewicht
Abb.	Abbildung
Tab.	Tabelle
$\bar{x}$	Mittelwert
n	Anzahl untersuchter Individuen
h	Stunde
min	Minute
i.v.	intravenös
F	Fentanyl
D	Droperidol
P	l-Polamivet
A	Acetylpromazin
N	Naloxon
K	Kontrolle
60	einstündige, standardisierte Untersuchung
180	mehrstündige, klinische Untersuchung

8) Bibliographie

- 1) Adams, A.P., D.A. Pybus: Delayed respiratory depression after use of fentanyl during anaesthesia. Brit. Med. J. I, 278-282 (1978)
- 2) Aitkenhead, A.R., D.R. Derbyshire, C.A. Pinnock, K. Achola, G. Smith: Pharmacokinetics of intravenous naloxone in healthy volunteers. Anesthesiology 61, A381 (1984)
- 3) Albert, O.H.: Erfahrungen mit Acepromazin-Granulat 1 proz. in der Hundepaxis. Prakt. Tierarzt 56,16-20 (1975)
- 4) Albrecht KG: Acepromazin Produktinformation
- 5) Ammann, K.: Polamivet ein Analgetikum mit Narkose-ähnlicher Wirkung und dessen Anwendung beim Hund. Schweiz. Arch.Tierheilk. 94, 806-813 (1952)
- 6) Andersen, C.A., L.S.Good:
The beagle as an experimental dog, First Edition
The Iowa State University Press, Ames, Iowa, (1970)
- 7) Aram, S., H. Benzer, J. Ganglberger, W. Haider, F. Lackner, O. Mayrhofer, W. Peter: Hohe Fentanyl-dosierung zur Anästhesie in der Cardiochirurgie. In Henschel, W.F.: Probleme der intravenösen Anästhesie. Verlag Dr. med. D. Straube, Erlangen, 99-107 (1974)
- 8) Arndt, J.O.: Bedeutung von Opiatrezeptoren im Gehirn für Kreislauf und Vigilanz. In Rügheimer, E.: Erlanger Anästhesie-Seminare. Medizin Medica Analyse Bubenreuth, 106-120 (1981)
- 9) Arndt, J.O., M. Mikat, C. Parasher: Fentanyl's Analgesic, Respiratory and Cardiovascular Actions in Relation to Dose and Plasma Concentration in unaenesthetized Dogs. Anesthesiology 61, 355-361 (1984)
- 10) Aronski, A., A. Kübler: Eigene Untersuchungen zur Wirkung von Naloxon. Anaesthesist 26, 354-356 (1977)
- 11) Asali, L.A., K.F. Brown: Naloxone Protein Binding in Adult and Foetal Plasma. Eur. J. Clin. Pharmacol. 27, 459-463 (1984)

- 12) Becker, L.D., B.A. Paulson, R.D. Miller, J.W. Severinghaus, E. J. Eger: Biphasic respiratory depression after fentanyl-droperidol or fentanyl alone used to supplement nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 44, 291-295 (1976)
- 13) Beckett, A.H., M. Mitchard, A.A. Shihab: Identification and quantitative determination of some metabolites of methadone, isomethadone and normethadone. *J. Pharm. Pharmac.* 23, 347-352 (1971)
- 14) Benzer, H., J. Brunner, J. Lempert, F. Muhar: Neuroleptanalgesie und Atmung. *Anaesthesist* 16, 7, 189-198 (1967)
- 15) Benzer, H., J. Brunner, J. Lempert, F. Muhar, H. Pall: Die postoperative Ventilation nach Eingriffen in Neuroleptanaesthesia (NLA). *Anaesthesist* 17, 1, 1-6 (1968)
- 16) Berge, E., H. Müller: Narkose mit Polamidon bei Hunden. *Tierärztl. Umsch.* 4, 372-377 (1949)
- 17) Berkowitz, B. A., S.H. Ngai, I. Hempstead, S. Spector: Disposition of Naloxone: Use of a new radioimmunoassay. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 195, 3, 499-504 (1975)
- 18) Berkowitz, B.A.: The Relationship of Pharmacokinetics to Pharmacological Activity: Morphine, Methadone and Naloxone. *Clin. Pharmacokinet.* 1, 219-230 (1976)
- 19) Beubler, E.: Naloxone Increases Carbon Dioxide Stimulated Respiration in the Rabbit. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 311, 199-203 (1980)
- 20) Blohn von, K., J. Motsch, A.I. Ismaily: Kreislaufverhalten und postoperative Blutgasanalysen bei Neuroleptanalgesie, Valiumkombinationsnarkose und Etomidatkombinationsnarkose. *Anästhes. Intensivmed.* 5, 129-133 (1983)
- 21) Blumberg, H., P.S. Wolf, H.C. Dayton: Use of writhing test for evaluating analgesic activity of narcotic antagonists. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 118, 763-769 (1965)
- 22) Bohn, F.K.: Klinische Erfahrungen bei der Anästhesie von Hunden und Katzen. *Prakt. Tierarzt* 7, 403-408 (1975)
- 23) Bolz, W., H. Sommer: Die Abhängigkeit der Atmung, des Blutsauerstoffgehaltes und des Kreislaufes von der Injektionsgeschwindigkeit intravenöser Polamivetgaben beim Hund. *Dtsch. Tierärztl. Wschr.* 70, 10, 270-274 (1963)

- 24) Brandt, Th., W.J. Bock, B. Viland: Neuroleptika und Analgetika zur medikamentösen Narkosevorbereitung: Psychologische und klinische Untersuchungen unter Dehydrobenzperidol und Thalamonal. In Henschel, W.F.: Neuroleptanalgesie, F.K. Schattauer Verlag Stuttgart, New York, 1972
- 25) Cascorbi, H.F., I.S. Gravenstein: Silent death. *Anaesthesiologie* 40, 319-326 (1974)
- 26) De Castro, J., P. Mundelee: Anesthesia Sans Barbituriques: La Neuroleptanalgesie. *Anesth. Analg.* 16, 1022-1032 (1959)
- 27) De Castro, J.: Practical applications and limitations of analgesic anesthesia. *Acta Anaesthesiol. Belg.* 3, 107-128 (1976)
- 28) De Castro, J., Ch. Hörig: Die Pharmakokinetik von Fentanyl. *Anästh. Intensivmed.* 7, 190-198 (1981)
- 29) Chernick, V.: Endorphins and ventilatory control. *N. Engl. J. Med.* 304, 1227-1228 (1981)
- 30) Coulter, D.B., S.C. Whelan, R.C. Wilson, D.D. Goetsch: Determination of blood pressure by indirect methods in dogs given acetylpromazin maleate. *Cornell Vet.* 71, 76-84 (1981)
- 31) Countee, R., M.J. Khan, J.B. Johnson, J.A. Graebner: Arrhythmogenic Effect of the Short-Acting Anesthetic Thiamylal Sodium (Surital) in Dogs. *J. Clin. Pharmacol.* 7, 207-213 (1967)
- 32) Desveaux, J.R., G. Leroy: Bedeutung der neuroleptanalgetischen Kombination Fluanison-Fentanyl in der experimentellen Chirurgie beim Hund. *Ther.* 21, 1103-1111 (1966)
- 33) Dick, W., P. Milewski, E. Knoche, E. Traub: Zur klinischen Anwendung von Naloxon nach Kurznarkosen mit Opiatanalgetika. *Anaesthesist* 27, 272-279 (1978)
- 34) Dick, W., P. Lotz, E. Traub: Der Effekt von Naloxon auf Sauerstoffaufnahme, Lungenventilation und Herzarbeit bei erwachsenen wachen Versuchspersonen. *Prakt. Anästh.* 13, 134-143 (1978)
- 35) Downes, J.J., R.A. Kemp, C.J. Lambertsen: The magnitude and duration of respiratory depression due to fentanyl and meperidine in man. *J. Pharmacol. exp. Therap.* 158, 416-420 (1967)
- 36) Drobenä Arzneimittel GmbH: Atropinsulfat Drobenä 0.5mg^R; Produktinformation
- 37) Dunbar, B.S., A. Ovarsapian, R.D. Drips, T.C. Smith: The respiratory response to carbon dioxide during Innovar-nitrous oxide anaesthesia in man. *Br. J. Anaesth.* 39, 861-866 (1967)

- 38) Du Pont de Nemours GmbH: Narcanti Produktinformation
- 39) Ehmke, J.: Stresnil in Kombination mit Polamivet zur Sedation und Narkose-Prämedikation beim Pferd. Dtsch. tierärztl. Wschr. 79, 517-544 (1972)
- 40) Ehrenböck, M.-E.:
Die Fluanison-Fentanyl-Atropin-Metomidat-Narkose beim Hund.
Vet.Med.Diss., München (1978)
- 41) Ehrenreich, H.: Bedeutung endogener Opiate im Rahmen des Fortpflanzungsgeschehens. Enke, Stuttgart, 1981
- 42) Erhardt, W., G.Neumann, U.Pfeiffer, M.Birk, G. Blümel:
Die Kombination von Etomidat und Fentanyl als Kurz- und Einleitungsnarkose beim Hund in der experimentellen Medizin.
Anaesthesist 27, 228-233 (1978)
- 43) Erhardt, W.:
The anaesthesia with alfentanil and etomidat in several animal species. AVA Meeting, Bern, Abstract p11 (1984)
- 44) Etschenberg, E.: Anästhesie mit Droperidol und Fentanyl. Arzneimittelforschung 23. Beiheft. Editio Cantor KG, Aulendorf (1973)
- 45) Evans, J.M., M.I.J.Hogg, J.N.Lunn, M.Rosen:
Degree and duration of reversal by naloxone of effects of morphine in conscious subjects. Brit. Med. J. 2, 589-594 (1974)
- 46) Evans, J.M., M.I.J. Hogg, J.N. Lunn, M. Rosen: A comparative study of the narcotic agonist activity of naloxone and levallorphan. Anaesthesia 29, 721-732 (1974)
- 47) Evans, J.M., M.I.J. Hogg, M. Rosen: Reversal of narcotic depression in the neonate by naloxone. Br. Med. J. 2, 1098-1099 (1976)
- 48) Fishman, J., H. Roffwarg, L. Hellman: Disposition of Naloxone-³H in Normal and Narcotic-Dependant Men. J. Pharmacol. Exp. Ther. 187, 575-580 (1973)
- 49) Florez, J.: Focusing on the respiratory action of opioids. Trends Pharmacol. Sci. 4, 470-472 (1983)

- 50) Foldes, F.F., I.N. Lunn, J. Moore, I.M. Brown: N-allylnoroxymorphone: A new potent narcotic antagonist. *Am. J. Med. Sci.* 245, 235 (1963)
- 51) Foldes, F.F., D. Duncalf, S. Kuwabara: The respiratory, circulatory, and narcotic antagonistic effects of nalorphine, levallorphan, and naloxone in anesthetized subjects. *Can. Anaesth. Soc. J.* 16, 151 (1969)
- 52) Forth, W., D.Henschler, W. Rummel:
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie,
4. Auflage. Bibliographisches Institut Mannheim, Wien, Zürich,
B.I. Wissenschaftsverlag (1983)
- 53) Freye, E.: Cardiovascular Effects of High Dosages of Fentanyl, Meperidine, and Naloxone in Dogs. *Anesth. Analg.* 53, 1, 40-47 (1974)
- 54) Freye, E.: Die Anwendung hoher Dosen von Fentanyl und Naloxon in der Anästhesie. *Anaesthesist* 24, 145-149 (1975)
- 55) Freye, E., E. Hartung:
Fentanyl in the fourth cerebral ventricle causes respiratory depression in the anesthetized but not in the awake dog.
Acta. Anaesthesiol. Scand. 25, 171-175 (1981)
- 56) Freye, E., G.K. Schenk: Die praktische Bedeutung endogener Opiate (Endorphine). *Anaesth. Intensivmed.* 23, 280-290 (1982)
- 57) Freye, E., E. Hartung: Naloxone induces excitation of the cardiovascular system and a rise in myocardial oxygen consumption in fentanyl- and meperidine-anesthetized dogs. *Acta Anaesthesiol. Belg.* 2, 89-97 (1983)
- 58) Freye, E., E. Hartung, S. Kaliebe: Prevention of late fentanyl-induced respiratory depression after the injection of opiate antagonists Naltrexone and S-20682: Comparison with Naloxone. *Br. J. Anaesth.* 55, 71-77 (1983)
- 59) Freye, E., E. Hartung, G.K. Schenk: Eine neue Substanzgruppe von Opioiden. *Anaesth. Intensivmed.* 24, 326-332 (1983)
- 60) Freye, E., E. Hartung, G.K. Schenk: Naloxone reverses the hypnotic effect and the depressed baroreceptor reflex of halothane anaesthesia in the dog. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 30, 3, 235-241 (1983)

- 61) Frimmer, M., G. Lämmle: Pharmakologie und Toxikologie. Schattauer Verlag, Stuttgart (1977)
- 62) Fritsch, R., A.L. van Zuylen: Neuroleptanalgesie Typ II beim Hund und ihr Einfluß auf Nierenfunktion und Blutzusammensetzung. Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 8, 150-157 (1966)
- 63) Fujimoto, J.M.: Isolation of two different glucuronide metabolites of naloxone from the urine of rabbit and chicken. J. Pharmacol. Exp. Therap. 168, 180-186 (1969)
- 64) Gardocki, J.F., J. Yelnosky: A study of some of the pharmacologic actions of fentanyl citrate. Toxicol. Appl. Pharmacol. 6, 48-62 (1964)
- 65) Gattiker, R., J. Berlin, W. Dirnai, G. Hossli: Aufhebung der Atemdämpfung durch Naloxon nach hochdosierter Fentanyl-Anästhesie in der Gefäßchirurgie. Vortrag auf dem zentraleuropäischen Anästhesiekongreß Bremen, 1975
- 66) Gerhardt, T., E. Bancalari, H. Cohen, L.F. Rocha: Reversal of narcotic respiratory depression by naloxone. J. Pediatr. 90, 1009-1013 (1977)
- 67) Gilbert, P.E., W.R. Martin: The effects of morphine- and nalorphine-like drugs in the nondependent, morphine-dependent and cyclozocine-dependent chronic spinal dog. J. Pharmacol. Exp. Therap. 198, 66-82 (1976)
- 68) Goodman Gilman, A., L.S. Goodman, A. Gilman:
Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 6th edition. Macmillan Publishing Co. Inc., New York, Collier Macmillan Canada Ltd., Toronto, Balliere Tindall, London (1980)
- 69) Goldberg, S.J., L.M. Linde, P.G. Gaal, K. Momma, M. Takahashi, G. Sarna: Effects of Barbiturates on Pulmonary and Systemic Haemodynamics. Cardiovasc. Res. 2, 136-142 (1968)
- 70) Götz, E.: Wirkungen von Fentanyl, Droperidol und Etomidate auf Sauerstoffverbrauch und Gluconeogenese in der isolierten perfundierten Leber. Anaesthesist 23, 331-333 (1974)
- 71) Green, C.J.:
Animal anaesthesia. Laboratory Animals Ltd, London (1982)
- 72) Grell, F.L., R. A. Koons, J.S. Denson: Fentanyl in Anaesthesia. Anesth. Analg. 49, 4, 523-532 (1970)

- 73) Gruber, C.M., C.M. Gruber jr., K.S. Lee: A study of the effect of the thiobarbiturates on the cardiovascular system. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 91, 461-488 (1952)
- 74) Güdel, W.A.:
Inhalation anaesthesia. Macmillan and Co., New York (1951)
- 75) Gumbel-Ammelounx, C., M.W. Rüsse: Die Behandlung der Scheinträchtigkeit (Lactomanie) der Hündin mit dem Opiat-Antagonisten Naloxon (Narcanti). Kleintier-Prax. 29, 57-108 (1983)
- 76) Guy, P., J.L. Berger, J.M. Desmonts:
Interet de la naloxone en anesthésie (resultats preliminaires) Anesth. Analg. Reanim. 33, 749-754 (1976)
- 77) Hall, L.W., K.W. Clarke: Veterinary Anaesthesia, 8th Edition. Balliere Tindall, London (1983)
- 78) Hamlin, R.L., S.M. Ginaven, C.R. Smith: Fentanyl Citrate-Droperidol and Pentobarbital for Intravenous Anaesthesia in Dogs. J. A. V. M. A. 152, 360-364 (1968)
- 79) Hamp, W.:
Die Droperidol-Carfentanyl-Etomidate-Narkose beim Hund. Vet. Med. Diss., München (1981)
- 80) Handal, K.A., J.L. Schauben, F.R. Salamone: Naloxone. Ann. Emerg. Med. 12, 438-445 (1983)
- 81) Harper, M.H., R.F. Hickey, T.H. Cromwell, S. Linwood: The magnitude and duration of respiratory depression produced by fentanyl and fentanyl plus droperidol in man. J. Pharmacol. Exp. Therap. 199, 464-468 (1976)
- 82) Hengstmann, J.H., H. Stoeckel, J. Schüttler: Infusion model for fentanyl based on pharmacokinetic analysis. Br. J. Anaesth. 52, 1021-1025 (1980)
- 83) Henschel, F.: Die klassische Form der Neuroleptanalgesie einschließlich Prämedikation. In Rügenheimer, E., D. Hartmann: Die Neuroleptanalgesie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974)
- 84) Hoechst Veterinär GmbH: 1-Polamivet ad us. vet., Produktinformation

- 85) Hug, P., J. Kugler, W. Zimmermann, M. Laub, A. Doenicke: Die Wirkung von Naloxon und Levallorphan nach Fentanyl auf Blutgase, EEG und psychodiagnostische Tests. *Anaesthesist* 27, 280-286 (1978)
- 86) Huse, K., E. Hartung, M.H. Nadjmabadi: Wirkungen von Naloxon (Narcan^R) auf Kreislauf und Atmung nach Neurolept-Anästhesie für neurochirurgische Operationen. *Anaesthesist* 23, 493-499 (1974)
- 87) Janssen GmbH: Dehydrobenzperidol^R Produktinformation
- 88) Janssen GmbH: Fentanyl-Janssen^R Produktinformation
- 89) Janssen GmbH: Thalamonal^R Produktinformation
- 90) Janssen, P.A.J.: A review of the chemical features associated with strong morphine-like activity. *Br. J. Anaesth.* 34, 260-268 (1962)
- 91) Janssen, P.A.J., C.J.E. Niemeegers, J.G.H. Dony: The inhibitory effect of Fentanyl and other morphine-like analgesics on the warm water induced tail withdrawal reflex in rats. *Arzneim. Forsch.* 13, 502-507 (1963)
- 92) Janssen, P.A.J.: Toxicology and metabolism of butyrophenones. *Excerpta Medica International Congress, Series No. 145*, 9, 107-112 (1967)
- 93) Janssen, P.A.J.: The distribution and metabolism of Droperidol in the wistar rat. *Biological Research Report No. 1*, Janssen Pharmaceutica (1972)
- 94) Jasinski, D.R., W.R. Martin, J.D. Sapira: Antagonism of the subjective, behavioural, pupillary, and respiratory depressant effects of cyclazocine by naloxone. *Clin. Pharmacol. Ther.* 9, 215-218 (1968)
- 95) Kamp, H.D.: Opioid-Rebound und Antagonisierung, unveröffentlicht
- 96) Kicinski, M.: The use of Surital in small animal anaesthesia. *Med. veter.* 28, 421-423 (1971)
- 97) Klosterlitz, H.W., A.J. Watt: Kinetic parameters of narcotic agonists and antagonists, with particular reference to N-allyl-noroxymorphone (Naloxone). *Br. J. Pharmacol. Chemother.* 33, 266-276 (1968)

- 98) Klosterlitz, H.W., J.A.H. Lord, A.J. Watt:
Agonist and antagonist actions of narcotic drugs.
Macmillan, London (1972)
- 99) Knoblauch, G., D. Krause: Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Wirksamkeit des Polamidon beim Hund. Tierärztl. Umsch. 5, 134-138 (1950)
- 100) Knoche, E., E. Traub, W. Dick: Zum Verhalten der Blutgase in der postoperativen Phase nach der Applikation von Naloxon. Anaesthesist 26, 85-93 (1977)
- 101) Kolb, E.: Neuere Erkenntnisse über das Vorkommen von Peptiden mit morphinähnlicher Wirksamkeit - der Endorphine, der Enkephaline und der Dynorphine - bei Tieren und ihre Bedeutung für die Regulierung der Schmerzempfindung sowie für verschiedene Funktionen (Übersichtsreferat). Monatsh. Veterinärmed. 39, 591-595 (1984)
- 102) Kripke, B.J., A.J. Finck, N.K. Shah, J.C. Snow: Naloxone antagonism after narcotic supplemented anesthesia. Anesth. Analg. 55, 800-805 (1976)
- 103) Kubicki, St.: EEG-Veränderungen durch Neuroleptanalgesie. Anaesth. Wiederbel. 18, 39-42 (1966)
- 104) Kubicki, St., R. Stölzel: The narcotic component of Fentanyl. Anaesth. vigile et subvigile, Ars. Med. 1, 37-44 (1970)
- 105) Kugler, J., B. Grote, M. Laub, A. Doenicke, E. Dick: Die hypnotische Wirkung von Fentanyl und Sufentanil. Anaesthesist 26, 343-348 (1977)
- 106) Landauer, B.: Zur Problematik der unmittelbaren postnarkotischen Phase. Vortrag anlässlich der 8. Tagung Bayerischer Anästhesisten am 2. und 3. Juni 1978 in München
- 107) Lang, S.M., R.M. Eglén, A.C. Henry: Acetylpromazine administration: Its effect on canine haematology. Vet. Rec. 105, 397-398 (1979)
- 108) Lasagna, L.: Drug interaction in the field of analgesic drugs. Proc. R. Soc. Med. 58, 978-980 (1965)
- 109) Lehmann, K.A., G. Mösel, D. Daub: Biotransformation von Fentanyl. Anaesthesist 30, 461-466 (1981)

- 110) Lehmann, K.A., J. Freier, D. Daub: Fentanyl-Pharmakokinetik und postoperative Atemdepression. *Anaesthesist* 31, 111-118 (1982)
- 111) Lehmann, K.A., J. Gensior, D. Daub: Analgetische Fentanyl-Blutkonzentrationen unter Neuroleptanalgesie. *Anaesthesist* 31, 655-659 (1982)
- 112) Lehmann, K.A., C. Weski, L. Hunger, C. Heinrich, D. Daub: Bio-transformation von Fentanyl, *Anaesthesist* 31, 221-227 (1982)
- 113) Lehmann, K.A., K.-F. Schmitz, D. Daub: Beiträge zum Verhalten von Fentanyl im menschlichen Blut. *Anaesthesist* 32, 329-334 (1983)
- 114) Lehmann, K.A., L. Hunger, K. Brandt, D. Daub: Biotransformation von Fentanyl. *Anaesthesist* 32, 165-173 (1983)
- 115) Lehmann, K.A., M.-L. Neubauer, D. Daub, G. Kalff: CO₂-Antwortkurven als Maß für eine opiatbedingte Atemdepression. *Anaesthesist* 32, 242-258 (1983)
- 116) Marsboom, R.: Neuroleptanalgesie bei Tieren: Allgemeinanästhesie ohne Barbiturate. *Tijdschr. Diergeneesk.* 88, 482-488 (1963)
- 117) Marsboom, R., J. Mortelmans, J. Vercruysse: Neuroleptanalgesia in Monkeys. *Vet. Rec.* 75, 132-133 (1963)
- 118) Marsboom, R., I. Mortelmans: Some pharmacological aspects of analgesics and neuroleptics and their use for neuroleptanalgesia in primates and lower monkeys. Pergamon Press 1964, Reprinted for Small Animal Anaesthesia Symposium, London.
- 119) Marsboom, R., A. Verstraete, D. Thienpont, D. Mattheeuws: The use of Haloanisone and Phentanyl for neuroleptanalgesia in dogs. *Brit. Vet. J.* 120, 466-468 (1964)
- 120) Martin, W.R., C.G. Eades, J.A. Thompson, R.E. Huppler, P.E. Gilbert: The effects of morphine- and nalorphine-like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 197, 517-532 (1976)
- 121) Maruyama, Y., E. Hosoya: Studies on the fate of Fentanyl. *Keio. J. Med.* 18, 59-70 (1969)
- 122) Mayer, D.J., D.D. Price, A. Rafii: Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxone. *Brain Res.* 121, 368-372 (1977)

- 123) Mayrhofer, O.: Die Neuroleptanalgesie mit Dehydrobenzperidol und Phentanyl in der klinischen Narkosepraxis. Wien. Klin.Wschr. 38, 666-668 (1965)
- 124) McNeil Laboratories: Safety evaluation of McN-IR-4749 administered intravenously to dogs for thirty days. Toxicological Research Report No 109 (650802)
- 125) McNeil Laboratories: Safety evaluation of McN-IR-4749 administered intravenously to rats for thirty days. Toxicological Research Report No 137 (651019)
- 126) McNeil Laboratories: Toxicity study of McN-IR-4749 in rats and dogs. Toxicological Research Report No 10 (630529)
- 127) McQuay, H.J., R.A. Moore, G.M. Paterson, A.P. Adams: Plasma fentanyl concentrations and clinical observations during and after operation. Br. J. Anaesth. 51, 543-550 (1979)
- 128) Moor De, A.: Arterial Oxygen Tension, Acid Base Status, and Tissue Hypoxia in Conscious Horse. Zbl. Vet. Med. Reihe 17, 15, 494-499 (1968)
- 129) Moreland, T.A., J.E.H. Brice, C.H.M. Walker, A.C. Parija: Naloxone pharmacokinetics in the newborn. Br. J. Clin. Pharmac. 9, 609-612 (1980)
- 130) Muir, W.W., L.L. Werner, R.L. Hamlin: Arrhythmics in Dogs Associated with Epinephrine and Thiamylal Anesthesia. Am. J. Vet. Res. 36, 1291-1297 (1975)
- 131) Muir, W.W.: Effects of Atropine on Cardiac Rate and Rhythm in Dogs. J. A. V. M. A. 172, 917-921 (1978)
- 132) Musselmann, E.E.: Arrhythmogenic properties of thiamylal sodium in the dog. J. A. V. M. A. 168, 145-148 (1976)
- 133) Nagel, M.L., W.W. Muir, K. Nguyen: Comparison of the cardiopulmonary effect of etomidate and thiamylal in dogs. Am. J. Vet. Res. 40, 193-196 (1979)
- 134) Ngai, S.H., B.B. Berkowitz, J.C. Young, J. Hempstead, S. Spec-tor: Pharmacokinetics of Naloxone in Rats and in Man. An-aesthesiology 44, 398-401 (1976)
- 135) Nolan, A.M., L.W. Hall: Combined use of sedatives and opiates in horses. Vet. Rec. 114, 63-67 (1984)

- 136) Nunn, J.F., N.A. Bergmann: The Effect of Atropine on Pulmonary Gas Exchange. *Br. J. Anaesth.* 36, 68-70 (1968)
- 137) Ordy, J.M., H.E. Kretchmer, T.H. Gorry, T.J. Hersherberger: Comparisons of effects of morphine, meperidine, fentanyl, and fentanyl-droperidol. *Clin. Pharmacol. Ther.* 11, 488-495 (1970)
- 138) Pace, N.L., R.G. Parrish, M.M. Liebermann, K.C. Wong, R.A. Blatnick: Pharmacokinetics of Naloxone and Naltrexone in the Dog. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 208, 254-256 (1979)
- 139) Paddleford, R.R., C.E. Short: An Evaluation of Naloxone as a Narcotic Antagonist in the Dog. *J. A. V. M. A.* 163, 144-146 (1973)
- 140) Parke-Davis and Company: Surital Produktinformation
- 141) Parry, B.W., G.A. Anderson, C.C. Gay: Hypotension in the horse induced by acepromazine maleate. *Aust. Vet. J.* 59, 148-151 (1982)
- 142) Patschke, D., H.J. Eberlein, W. Hess, J. Tarnow, G. Zimmermann: Antagonism of morphine with naloxone in dogs: Cardiovascular effects with special reference to the coronary circulation. *Br. J. Anaesth.* 49, 525-533 (1977)
- 143) Patschke, D.: Naloxon. *Prakt. Anästh.* 13, 127-134 (1978)
- 144) Persdorf, Th.: Potenzierte Neuroleptanalgesie beim Hund und Ketamin-Xylazin Narkose bei der Katze. *Prakt. Tierarzt* 12, 704-708 (1974)
- 145) Pichlmayr, I., U. Lips: EEG-Effekte der Prämedikation mit Thalamonal. *Anästhesist* 29, 360-365 (1980)
- 146) Popovic, N.A., J.F. Mullane, E.O. Yhap: Effects of Acetylpromazine Maleate on Certain Cardiorespiratory Responses in Dogs. *Am. J. Vet. Res.* 33, 1819-1824 (1972)
- 147) Rehm, W.F., U. Schatzmann: Benzodiazepines as sedatives for large animals. *J. Assoc. Vet. Anaesth. GB & Irel.* 12, 93-106 (1984)
- 148) Rolf, L.L., L.A. Campbell: Thiobarbiturate Anesthesia: A comparative study and statistical analysis in the dog. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 180, 350-359 (1969)
- 149) Rust, M.: Opioidagonisten und Antagonisten: Grundlagen und ihre klinische Anwendung. *Intensivbeh.* 1, 1-10 (1983)

- 150) Rust, M.: Opioidagonisten und Antagonisten: Grundlagen und ihre klinische Anwendung. Intensivbeh. 8, 41-47 (1983)
- 151) Sawyer, D.C., W.V. Lumb, H.L. Stone: Cardiovascular effects of halothane, methoxyflurane, pentobarbital, and thiamylal. J. Appl. Physiol. 30, 36-43 (1971)
- 152) Schaer, H., E. Jenny: Plasmakonzentrationen und Plasmaeiweißbindung von Droperidol und Fentanyl während Neuroleptanaesthesia beim Menschen. In Henschel, W.F.: Neue klinische Aspekte der Neuroleptanalgesie, Schattauer Verlag Stuttgart (1970)
- 153) Schaer, H., K. Baasch, F. Reist: Die Atemdepression nach Fentanyl und ihre Antagonisierung mit Naloxone. Anaesthesist 27, 259-266 (1978)
- 154) Schaper, W.R.A., J.M. Bogaard, A.H.M. Jageneau: Haemodynamic and respiratory responses to Dehydrobenzperidol, a potent neuroleptic compound in intact anaesthetized dogs. Arzneim. Forsch. 13, 316-325 (1963)
- 155) Scheunert, A., A. Trautmann:
Lehrbuch der Veterinärphysiologie. Paul Parey, Berlin, Hamburg (1976)
- 156) Schmid, G.: Zur Reanimation der Welpen bei der Schnittenbindung. Vortrag anlässlich des 12. Bayerischen Tierärztetages Fürth (1985)
- 157) Schmidt, G.U., U. Frucht, H. Oechtering, E. Trautvetter: Die Kontrolle der Sauerstoffsättigung nach Gabe von Methadon/Azepromazin und Epiduralanästhesie beim Hund. Vortrag anlässlich der 31. Jahrestagung der Fachgruppe Kleintierkrankheiten der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft in Fellbach (1985)
- 158) Schulz, R., H. Ehrenreich: Körper eigene Opioide. Tierärztl. Prax. 13, 11-27 (1985)
- 159) Schütz, H.G.: Tetanusbehandlung beim Pferd mit Acepromazin als Sedativum. Tierärztl. Umschau 8, 420-424 (1977)
- 160) Schwandt, W.: Polamivet-Anwendung bei Hunden mit größtmöglicher Einsparung des Analgeticums. Veterinärmed. Nachr. 1, 1-4 (1957)

- 161) Schweichel, E., D. Schmidt, E. Schneider, J.B. Brückner: Circulatory pattern and duration of action of naloxone in dogs with and without opioid pretreatment. *Acta Anaesth. Scand.* 23, 336-343 (1979)
- 162) Seiler, R.:
Die Kurznarkose beim Hund mit Alfentanil und Etomidate.
Vet. Med. Diss., München (1982)
- 163) Short, C.E., W. Greenwald, F. Bendick: Oxygen, carbon dioxide, and pH responses in arterial blood of dogs given analgesic, neuroleptanalgesic, and ataractic agents. *J. A. V. M. A.* 156, 1406-1410 (1970)
- 164) Skarda, R.: Anaesthesie bei der Thoraxchirurgie. Schweizerische Vereinigung für Kleintiermedizin in Luzern, 11./12. Mai (1984)
- 165) Soma, L.R., D.R. Shields: Neuroleptanalgesia produced by fentanyl and droperidol. *J. A. V. M. A.* 145, 897-901 (1964)
- 166) Soma, L.R.: Textbook of veterinary anesthesia. Williams and Williams, Baltimore (1971)
- 167) Soudijn, W., J. van Wijngaarden, P.A. Janssen: Biotransformation of Neuroleptanalgesics. *Int. Anesthesiol. Clin.* 12, 145-155 (1974)
- 168) Stenger, D.:
Die Beeinflussung respiratorischer und hämodynamischer Parameter in der Kombinationsanästhesie Fluanison-Fentanyl-Metomidate beim Hund. Eine experimentelle Studie.
Med. Diss., München (1980)
- 169) Stoeckel, H., J.H. Hengstmann, J. Schüttler: Pharmacokinetics of fentanyl as a possible explanation for recurrence of respiratory depression. *Br. J. Anaesth.* 51, 741-745 (1979)
- 170) Tammisto, T.: Anwendung von Naloxone nach N_2O-O_2 Fentanyl Kombinationsnarkosen. Vortrag anlässlich des 6. internationalen Fortbildungskurses für klinische Anästhesie in Hamburg-Saar vom 27.-30.9.1976
- 171) Tielebier-Langenscheidt, B.:
Atmungs- und Kreislaufverhalten beim Hund unter Alfentanil/Etomidat- Anästhesie mit Azaperon-Prämedikation.
Vet. Med. Diss., München (1985)
- 172) Tomlin, P.J., C.M. Conway, J.P. Payne: Hypoxaemia due to atropine. *Lancet* 1, 14-18 (1964)

- 173) Vestre, W.A., L.C. Helper, J.C. Lowery: Decreased Tear Production Associated With General Anesthesia in the Dog. J. A. V. M. A. 174, 1006-1007 (1979)
- 174) Vizi, E.S., F.F. Foldes, J. Rich, J. Knoll: The Structure-Action Relationship and Kinetics of Some Naloxone and Naltrexone Derivatives. Pharmacology 14, 76-85 (1976)
- 175) Vries de, H.W.: Narkoseverfahren und ihre Indikation. Kleintier-Prax. 23, 19-24 (1978)
- 176) Waechter, R.A.: Unusual Reaction to Acepromazine Maleate in the Dog. J. A. V. M. A. 180, 73-74 (1982)
- 177) Weinstein, S.H., M. Pfeffer, J.M. Schor, L. Indindoli, M. Mintz: Metabolites of Naloxone in Human Urine. J. Pharm. Sci. 60, 1567-1568 (1971)
- 178) Westhues, M., R. Fritsch: Die Narkose der Tiere Bd. II. Paul Parey, Berlin, Hamburg, (1961)
- 179) Wijngaarden van, J., F. Soudijn: The Metabolism and the Excretion of the Analgesic Fentanyl (R4263) by Wistar Rats. Life Sci. 7/1, 1239-1244 (1968)
- 180) Winter, P.M., N. Miller: Anästhesie. Scientific American 6, 88-94 (1985)
- 181) Wu, K.M., W.R. Martin: Effects of naloxone and fentanyl in acutely decerebrated dogs. Life Sci. 31, 151-157 (1982)
- 182) Wurster, H.: Die Atmungs- und Kreislaufbeeinflussung bei der Neuroleptanalgesie des Hundes mit Dehydrobenzperidol-Fentanyl (Thalamonal) im Vergleich zu Combelen-Polamivet. Vet. med. Diss. München, (1969)
- 183) Yelnosky, J., W.E. Field: A Preliminary Report on the Use of a Combination of Droperidol and Fentanyl Citrate in Veterinary Medicine. Am. J. Vet. Res. 25, 1751-1756 (1964)

Lebenslauf

Markus Stephan, geboren am 09. 07. 1959 in Calw

Eltern: Otto Stephan und Ilse Stephan, geb. Hermann

1965 - 1969 Besuch der Grundschule Dagersheim, Kreis Böblingen

1969 - 1978 Besuch des 'Gymnasium in den Pfarrwiesen' in
Sindelfingen

1978 - 1981 Studium der Tiermedizin an der Freien Universität
Berlin

1981 - 1983 Fortsetzung des Studiums der Tiermedizin an der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Dezember 1983 Staatsexamen

Februar 1984 Approbation als Tierarzt

März 1984 - Zivildienst

Juni 1985

seit Juli 1985 angestellter Tierarzt am Klinikum rechts der
Isar München, Institut für experimentelle Chirurgie
der Technischen Universität München

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. vet. Wilfried Kraft danke ich für die Übernahme der Arbeit an die Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Herrn Prof. Dr. med. Günther Blümel danke ich für die Überlassung des Arbeitsplatzes und der Geräte.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. med. vet. Dr. med. habil. Wolf Erhardt für die Bereitstellung des Themas, seine engagierte organisatorische Hilfe, die jederzeit gewährte fachliche Beratung und die freundschaftliche Unterstützung.

Allen Mitarbeitern des Institutes für experimentelle Chirurgie der Technischen Universität München aus dem Operationsbereich, dem Tierbereich, dem Laborbereich und aus dem Bereich der Datenverarbeitung danke ich herzlich. Ihre Unterstützung war wesentliche Voraussetzung für das Zustandekommen der Arbeit.

Den Firmen Du Pont de Nemours (Deutschland) GmbH und Janssen Pharmaceutika, Beerse, Belgien danke ich für die Bereitstellung von Medikamenten und Sachmitteln.

